

ARNIP DE SNCA Y USOS DE ESTE

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de los
5 Estados Unidos núm. 63/537.181, presentada el 7 de septiembre de 2023, que se
incorpora en la presente como referencia, en su totalidad y para todos los propósitos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La acumulación de alfa-sinucleína (α -sinucleína) patológicamente mal plegada
10 se ha implicado en un rango de enfermedades neurodegenerativas que se denominan
“sinucleinopatías”. Tales enfermedades incluyen la enfermedad de Parkinson (PD, por
sus siglas en inglés), la demencia con cuerpos de Lewy (DLB, por sus siglas en inglés),
la falla autonómica pura (PAF, por sus siglas en inglés) y la atrofia multisistémica (MSA,
por sus siglas en inglés) (Goedert *et al.*, 2017). En PD y DLB, los agregados de α -
15 sinucleína están presentes predominantemente como depósitos citoplasmáticos
neuronales (cuerpos de Lewy) y depósitos neuríticos (neuritas de Lewy) con diferencias
en las regiones cerebrales involucradas (Coon *et al.*, 2018). En MSA, los agregados de
 α -sinucleína se detectan principalmente como inclusiones citoplásmicas gliales en
oligodendrocitos, y en PAF los agregados se presentan principalmente como depósitos
20 citoplasmáticos neuronales en el sistema nervioso periférico (*Id.*).

En PD, la evidencia genética respalda fuertemente el papel del locus SNCA que
codifica la proteína α -sinucleína. Las mutaciones sin sentido y las multiplicaciones de
SNCA causan formas familiares autosómicas dominantes de PD, lo que indica que la

alteración en la propiedad física o el aumento de la proteína α -sinucleína es suficiente para causar PD. La dosificación génica de SNCA afecta la gravedad y penetrancia de la enfermedad. La triplicación del SNCA causa casos muy raros de PD familiar con penetrancia completa, presentando parkinsonismo de inicio temprano y rápidamente progresivo con signos no motores prominentes como demencia, disfunción autonómica, y características psiquiátricas (Olgiati *et al.*, 2015). La duplicación de SNCA es relativamente más común en la PD autosómica dominante en comparación con las mutaciones por triplicación o de aminoácido y los fenotipos de los pacientes son menos graves que aquellos con triplicación SNCA y pueden parecerse a la PD idiopática (Konno *et al.*, 2016). También se han identificado mutaciones causales de SNCA para DLB (Orme *et al.*, 2018), pero no para PAF (Coon, Singer *et al.* 2019) o MSA (Katzeff *et al.*, 2019).

Además de las mutaciones o multiplicaciones patógenas, las variantes genéticas resaltan aún más el papel fundamental del gen SNCA en PD. Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado un panel de variantes genéticas no codificantes ubicadas en las regiones del extremo 3', promotoras e intrónicas de SNCA (Maraganore *et al.*, 2006, Linnertz *et al.*, 2009, Satake *et al.*, 2009; Simón-Sánchez *et al.*, 2009; Lutz *et al.*, 2015; Soldner *et al.*, 2016; Pihlstrøm *et al.*, 2018), y los análisis de algunas de estas variantes no codificantes sugieren que la regulación al alza de la transcripción del gen SNCA aumenta el riesgo de PD. Un alelo protector Rep1-259 bp ubicado en la región promotora reduce 40 %-50 % del ARNm de SNCA en corteza temporal y sustancia-nigra, en comparación con individuos que portan al menos una copia de los alelos Rep asociados al riesgo de PD-riesgo (Linnertz *et al.*, 2009).

Los estudios de modelos de ratones transgénicos también demuestran los efectos de la expresión de α -sinucleína. En un modelo de ratón transgénico controlable por tetraciclina, se informó que la supresión de la expresión de α -sinucleína durante 3 meses inhibe la progresión de la patología, evitó la gliosis reactiva, revirtió defectos sinápticos, mejoró la función de memoria y eliminó la patología existente en el hipocampo pero no en algunas otras regiones del cerebro incluidos los cuerpos mamilares, bulbo olfatorio y septos (Lim *et al.*, 2011). En un modelo de PD en rata expuesto a rotenona, el virus adenoasociado a ARNhc medió la reducción de la α -sinucleína endógena en $\sim 35\%$, degeneración reducida de neuronas dopaminérgicas nigrales y déficits motores progresivos atenuados (Zharikov *et al.*, 2015). Además, en modelos de roedores inyectados con fibrillas preformadas (PFF, por sus siglas en inglés) de PD, la reducción mediada por antisense-oligonucleótido (ASO) de α -sinucleína endógena mediada por $\sim 50\%$ dio como resultado la prevención y eliminación de la patología de α -sinucleína existente, y evitó la disfunción celular dopaminérgica (Cole *et al.*, 2021).

Además, los ratones con menos del 50% de reducción del ARNm de SNCA han exhibido una reducción de la patología y beneficios funcionales (Zharikov *et al.*, 2015; Cole *et al.*, 2021). Tales resultados sugieren que una reducción parcial (cercana o menos que 50%) de SNCA es deseable y posiblemente tolerante para la aplicación terapéutica.

Por lo tanto, la α -sinucleína puede ser una diana terapéutica clave para la PD y otras sinucleinopatías relacionadas. Como tal, existe la necesidad de compuestos y agentes que inhiban la expresión del gen SNCA para tratar enfermedades neurodegenerativas en las que la α -sinucleína está implicada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con un aspecto, la invención descrita proporciona un agente de ARN interferente pequeño (ARNip) que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forma una región bicatenaria, en donde la cadena

5 codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos codificantes en la **Tabla 1**, o la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos no codificantes en la **Tabla 1**.

De acuerdo con algunas modalidades, la cadena no codificante comprende una

10 secuencia de nucleótidos correspondiente a una secuencia de nucleótidos codificante en una fila de la **Tabla 1**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos no codificante en la misma fila de la **Tabla 1**. De acuerdo con algunas modalidades, la cadena codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos codificantes de la **Tabla 1**, o la cadena no

15 codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos no codificantes de la **Tabla 1**. De acuerdo con algunas modalidades, la cadena codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una secuencia de nucleótidos codificante en una fila de la **Tabla 1**, y la cadena no codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a la

20 secuencia de nucleótidos no codificante en la misma fila de la **Tabla 1**.

De acuerdo con otro aspecto, la invención descrita proporciona un agente de ARN interferente pequeño (ARNip) que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forma una región bicatenaria, en donde la cadena

codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos codificantes en la **Tabla 2**, o la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos no codificantes en la **Tabla**.

5 De acuerdo con algunas modalidades, la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una secuencia de nucleótidos codificante en una fila de la **Tabla 2**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos no codificante en la misma fila de la **Tabla 2**. De acuerdo con algunas modalidades, la cadena codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una
10 cualquiera de las secuencias de nucleótidos codificantes de la **Tabla 2**, o la cadena no codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos no codificantes de la **Tabla 2**. De acuerdo con algunas modalidades, la cadena codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una secuencia de nucleótidos codificante en una fila de la **Tabla 2**, y la
15 cadena no codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos no codificante en la misma fila de la **Tabla 2**.

De acuerdo con otro aspecto, la invención descrita proporciona un agente de ARN interferente pequeño (ARNip) que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forma una región bicatenaria, en donde la cadena
20 codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos codificantes en la **Tabla 3**, o la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos no codificantes en la **Tabla 3**.

De acuerdo con algunas modalidades, la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una secuencia de nucleótidos codificante en una fila de la **Tabla 3**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos no codificante en la misma fila de la **Tabla 3**. De acuerdo con algunas modalidades, la

5 cadena codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos codificantes de la **Tabla 3**, o la cadena no codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos no codificantes de la **Tabla 3**. De acuerdo con algunas modalidades, la cadena codificante consiste en una secuencia de nucleótidos

10 correspondiente a una secuencia de nucleótidos codificante en una fila de la **Tabla 3**, y la cadena no codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos no codificante en la misma fila de la **Tabla 3**.

De acuerdo con otro aspecto, la invención descrita proporciona un agente de ARN interferente pequeño (ARNip) que comprende una cadena codificante y una

15 cadena no codificante que forma una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos codificantes en la **Tabla 4**, o la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos no codificantes en la **Tabla 4**.

20 De acuerdo con algunas modalidades, la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una secuencia de nucleótidos codificante en una fila de la **Tabla 4**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos no codificante en la misma fila de la **Tabla 4**. De acuerdo

con algunas modalidades, la cadena codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos codificantes de la **Tabla 4**, o la cadena no codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos no

5 codificantes de la **Tabla 4**. De acuerdo con algunas modalidades, la cadena codificante comprende nucleótidos que tienen la secuencia

(InvAb)psmUpsmCmAmGmC(J2-

CONC16A)mGmUfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUmCpsmAps(InvAb) (sec. con

núm. de ident.: 1535), y la cadena no codificante comprende nucleótidos que tienen la

10 secuencia

(VPmU)psfGpsmApsmUmAfCmUfUfCmAmAmUmCfAmCfUmGmCmUmGpsmA (sec.

con núm. de ident.: 1536). De acuerdo con algunas modalidades, la cadena

codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una

secuencia de nucleótidos codificante en una fila de la **Tabla 4**, y la cadena no

15 codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos no codificante en la misma fila de la **Tabla 4**.

De acuerdo con otro aspecto, la invención descrita proporciona un agente de ARN interferente pequeño (ARNip) que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forma una región bicatenaria, en donde la cadena

20 codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una

cualquiera de las secuencias de nucleótidos codificantes en la **Tabla 21**, o la cadena

no codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una

cualquiera de las secuencias de nucleótidos no codificante en la **Tabla 21**.

De acuerdo con algunas modalidades, la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a una secuencia de nucleótidos codificante en una fila de la **Tabla 21**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos no codificante en la misma fila de la **Tabla 21**. De acuerdo con algunas modalidades, la cadena codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos codificantes de la **Tabla 21**, o la cadena no codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos no codificantes de la **Tabla 21**. De acuerdo con algunas modalidades, la cadena codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a una secuencia de nucleótidos codificante en una fila de la **Tabla 21**, y la cadena no codificante consiste en una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos no codificante en la misma fila de la **Tabla 21**.

De acuerdo con algunas modalidades, la invención descrita proporciona un método para inhibir la expresión del gen SNCA en una célula o población de células, el método comprende poner en contacto la célula o población de células con un agente de ARNip como se describe en la presente.

De acuerdo con algunas modalidades, la invención descrita proporciona un método para reducir los niveles de alfa-sinucleína en una célula o población de células, el método comprende poner en contacto la célula o población de células con un agente de ARNip descrito en la presente. De acuerdo con algunas modalidades, los métodos de la invención descritos en la presente pueden realizarse *in vivo*. De

acuerdo con algunas modalidades, los métodos de la invención descritos en la presente pueden realizarse *in vitro* o *ex vivo*.

De acuerdo con algunas modalidades, la invención descrita proporciona una composición que comprende un agente de ARNip y un portador.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** proporciona las estructuras químicas de las entidades lipofílicas L1, L2, L3, L4 y L5, así como la estructura del colesterol-trietilenglicol (CHOL4).

La Figura 2 muestra la eficiencia de reducción del ARNm de SNCA de
10 conjugados selectos de colesterol-ARNip en neuronas corticales derivadas de IPSC humanas tratadas durante 7 días, como se describe en el **Ejemplo 3** (n=3) (ver también la **Tabla 8**). Los datos se presentan como ARNm de SNCA restante (en relación con el control).

La Figura 3 muestra la eficiencia de reducción del ARNm de SNCA de
15 conjugados selectos de colesterol-ARNip en neuronas corticales derivadas de IPSC humanas tratadas durante 14 días, como se describe en el **Ejemplo 3** (n=3) (ver también la **Tabla 9**). Los datos se presentan como ARNm de SNCA restante (en relación con el control).

La Figura 4 muestra la eficiencia de reducción de la proteína α -sinucleína
20 de conjugados selectos de colesterol-ARNip en neuronas corticales derivadas de IPSC humanas tratadas durante 14 días, como se describe en el **Ejemplo 3** (n=3) (ver también la **Tabla 10**). Los datos se presentan como proteína α -sinucleína restante (en relación con el control).

La Figura 5 muestra la eficiencia de reducción del ARNm de SNCA de conjugados selectos de lípido-ARNip en neuronas corticales derivadas de IPSC humanas tratadas durante 7 días, como se describe en el **Ejemplo 3** (n=3) (ver también la **Tabla 12**). Los datos se presentan como ARNm de SNCA restante (en relación con el control).

La Figura 6 muestra la eficiencia de reducción de la proteína α -sinucleína de conjugados selectos de lípido-ARNip en neuronas corticales derivadas de IPSC humanas tratadas durante 14 días, como se describe en el **Ejemplo 3** (n=3) (ver también la **Tabla 13**). Los datos se presentan como proteína α -sinucleína restante (en relación con el control).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La práctica de la presente invención puede usar, a menos que se indique de cualquier otra manera, técnicas convencionales de biotecnología, biología molecular, farmacéutica, ciencia de la formulación, química de proteínas, biología celular, cultivo celular, genética, ADN recombinante, inmunología, farmacología clínica y práctica clínica, que están dentro de la experiencia en la técnica.

Para que la presente invención pueda comprenderse más fácilmente, ciertos términos se definen primero. Las definiciones adicionales se exponen a lo largo de la descripción. A menos que se especifique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por los expertos en la técnica a la que se relaciona esta invención.

Los encabezados proporcionados en la presente no son limitaciones de los diversos aspectos o modalidades de la invención, que pueden tener referencia a la especificación en su totalidad. Por consiguiente, los términos definidos inmediatamente a continuación se definen más completamente por referencia a la especificación en su totalidad.

Todas las referencias mencionadas en esta descripción se incorporan en la presente, en su totalidad, como referencia. Además, las instrucciones o catálogos de cualquier fabricante para cualquier producto citado o mencionado en la presente se incorporan como referencia. Los documentos incorporados como referencia en este texto, o cualquiera de sus enseñanzas, pueden usarse en la práctica de la presente invención. Los documentos incorporados por referencia en este texto no se admiten en la técnica anterior.

Definiciones

La fraseología o terminología en esta descripción tiene el propósito de describir y no de limitación, de modo que la terminología o fraseología de la presente especificación debe ser interpretada por el experto en la técnica a la luz de las enseñanzas y guía.

5 Como se usa en esta especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referentes en plural a menos que el contexto determine claramente lo contrario. Los términos “un” (o “una”) así como los términos “uno o más” y “al menos uno” pueden usarse indistintamente.

10 Como se usan en la presente, los términos “que comprende” y “que incluye” se pueden usar indistintamente. Los términos “que comprende” y “que incluye” deben interpretarse como que especifican la presencia de las características o componentes declarados tal como se hace referencia, pero no excluye la presencia o adición de una o más características, o componentes, o grupos de estos. Adicionalmente, los términos “que consiste” y “que incluye” pretenden incluir ejemplos abarcados por el término “que
15 consiste en”. En consecuencia, el término “que consiste en” puede usarse en lugar de los términos “que comprende” e “incluye” para proporcionar modalidades más específicas.

20 Como se usa en la presente, el término “o” debe interpretarse como un “o” inclusivo que significa cualquiera o cualquier combinación. Por lo tanto, “A, B o C” significa cualquiera de los siguientes: A; B; C; A y B; A y C; B y C; A, B, y C. Una excepción a esta definición solo ocurrirá cuando una combinación de elementos, funciones, etapas o actos sean de alguna manera inherentemente mutuamente excluyentes.

Además, “y/o” debe tomarse como una descripción específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin el otro. Por lo tanto,

el término “y/o”, como se usa en una frase tal como “A y/o B” pretende incluir A y B, A o B, A (solo), y B (solo). De la misma manera, el término “y/o”, como se usa en una frase tal como “A, B y/o C”, pretende incluir A, B y C; A, B o C; A o B; A o C; B o C; A y B; A y C; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

5 Se indican unidades, prefijos y símbolos en su forma aceptada de Sistema Internacional de Unidades (SI). Los rangos numéricos incluyen los números que definen el rango, y cualquier valor individual proporcionado en la presente puede servir como un criterio de valoración para un rango que incluye otros valores individuales proporcionados en la presente. Por ejemplo, un conjunto de valores tales
10 como 1, 2, 3, 8, 9 y 10 también es una descripción de un rango de números de 1-10, de 1-8, de 3-9, etc. De la misma manera, un rango descrito es una descripción de cada valor individual (*i.e.*, intermedio) abarcado por el rango, incluidos enteros y fracciones. Por ejemplo, un rango indicado de 5-10 también es una descripción de 5, 6, 7, 8, 9, y 10 individualmente, y de 5,2, 7,5, 8,7, y así sucesivamente.

15 A menos que se indique de cualquier otra manera, los términos “al menos” o “aproximadamente” que precede a una serie de elementos se entenderá como que se refiere a cada elemento en la serie. El término “aproximadamente” que precede a un valor numérico incluye $\pm 10\%$ del valor citado. Por ejemplo, una concentración de aproximadamente 1 mg/ml incluye de 0,9 mg/ml a 1,1 mg/ml. De la misma manera, un
20 rango de concentración de 1 % a 10 % (p/v) incluye de 0,9 % (p/v) a 11 % (p/v).

Los agentes de ARNip de la invención inhiben la expresión del gen SNCA. Como se usa en la presente, el término gen “SNCA” se refiere al gen que codifica una proteína llamada alfa-sinucleína.

La alfa-sinucleína, también denominada en la presente “ α -sinucleína”, es una proteína pequeña (140 aminoácidos, 14,5 kDa) codificada por 5 exones del locus SNCA en el cromosoma 4q21.3-q22. SNCA se expresa abundantemente en todo el cerebro (Jakes *et al.*, 1994; Lavedan, 1998) con localización concentrada a las terminales nerviosas presinápticas (Iwai *et al.*, 1995). La α -sinucleína fisiológica existe en un equilibrio dinámico entre monómeros no plegados y tetrameros plegados α -helicalmente (Lashuel *et al.*, 2013), mientras que las condiciones patológicas impulsan la agregación de α -sinucleína que implica un cambio conformacional a una estructura rica en láminas β que promueve la formación de oligómeros, protofibrillas y fibrillas insolubles.

Como se usa en la presente, el término “agente de ARN interferente pequeño” o “agente de ARNip” significa una molécula de oligonucleótido de ARN o similar al ARN (*p. ej.*, ARN químicamente modificado) que contiene tanto una cadena codificante como una cadena no codificante. En algunas modalidades, la cadena codificante ARNip tiene 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18 o 17 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena no codificante ARNip tiene 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18 o 17 nucleótidos de longitud. La cadena codificante y/o la cadena no codificante de un agente de ARNip puede comprender otra entidad (*p. ej.*, una entidad lipofílica). Por ejemplo, una entidad lipofílica puede incorporarse en la cadena codificante de un agente de ARNip. La cadena codificante y/o la cadena no codificante de un agente de ARNip pueden ligarse o conjugarse, directa o indirectamente, a otra entidad (*p. ej.*, una entidad lipofílica). Por ejemplo, la cadena codificante del agente de ARNip puede ligarse o conjugarse, directa o indirectamente, a otra entidad (*p. ej.*, una entidad lipofílica). En una modalidad

específica, un agente de ARNip es un oligonucleótido de ARN bicatenario o similar al ARN (*p. ej.*, ARN químicamente modificado) que comprende una cadena codificante o y una cadena no codificante que forma una región bicatenaria. La región bicatenaria puede ser la longitud completa de la cadena codificante, la cadena no codificante, o
5 ambas. Alternativamente, la región bicatenaria puede ser menor que la longitud total de la cadena codificante, la cadena no codificante, o ambas. La región bicatenaria puede ser el resultado de que la cadena no codificante sea plenamente complementaria, parcialmente complementaria o sustancialmente complementaria a la cadena codificante. En una modalidad específica, la cadena no codificante de un agente de
10 ARNip es parcialmente complementaria a un transcrito de ARN diana, *p. ej.*, SNCA. En otra modalidad específica, la cadena no codificante de un agente de ARNip es sustancialmente complementaria a un transcrito de ARN diana, *p. ej.*, SNCA. En otra modalidad específica, la cadena no codificante de un agente de ARNip es completamente complementaria a un transcrito de ARN diana, *p. ej.*, SNCA.

15 Las dos cadenas que forman la región bicatenaria o la estructura dúplex pueden ser porciones diferentes de una molécula de ARN más grande, o pueden ser moléculas de ARN separadas.

Cuando las dos cadenas sustancialmente complementarias de un agente de ARNip están comprendidas por moléculas de ARN separadas, esas moléculas no
20 necesitan estar, pero pueden estar, conectadas covalentemente. En ciertas modalidades donde las dos cadenas están conectadas covalentemente por medios distintos de una cadena contigua de nucleótidos entre el extremo 3' de una cadena y el extremo 5' de la otra cadena respectiva que forma la estructura dúplex, la

estructura de conexión se denomina “enlazador”. Las cadenas de ARN de un agente de ARNip pueden tener el mismo número o un número diferente de nucleótidos. En algunas modalidades, una o ambas cadenas de un agente de ARNip comprenden un voladizo. En otras modalidades, el agente de ARNip tiene un extremo romo.

5 En una modalidad específica, un agente de ARNip descrito en la presente media la degradación del ARN mensajero (ARNm) o la inhibición de la traducción del ARNm de una manera específica de secuencia. En modalidades específicas, un agente de ARNip descrito en la presente inhibe la expresión del gen SNCA a través de un trayecto del complejo silenciador inducido por ARN (RISC, por sus siglas en inglés)

10 Como se usa en la presente, el término “complementario”, cuando se usa para describir una primera secuencia de nucleótidos (*p. ej.*, una cadena codificante de un agente de ARNip o una cadena diana) en relación con una segunda secuencia de nucleótidos (*p. ej.*, cadena no codificante de un agente de ARNip o un oligonucleótido no codificante monocatenario), significa la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido

15 que incluye la primera secuencia de nucleótidos para hibridar (formar enlaces hidrógenos de par de bases en condiciones fisiológicas de mamíferos (o condiciones similares *in vitro*)) y formar una estructura dúplex o de doble hélice en ciertas condiciones con un oligonucleótido o polinucleótido que incluye la segunda secuencia de nucleótidos. Las

20 secuencias complementarias incluyen pares de bases de Watson-Crick o pares de bases que no son de Watson-Crick, e incluyen nucleótidos naturales o modificados o imitadores de nucleótidos, al menos en la medida en que se cumplan los requisitos de hibridación anteriores. La identidad o complementariedad de secuencias es independiente de la

modificación. Por ejemplo, fA y mA son complementarias a U (o T) e idénticas a A con el fin de determinar la identidad o complementariedad.

Como se usa en la presente, el término “plenamente complementario” en el contexto de dos secuencias de nucleótidos significa que todas (100 %) de las bases en una secuencia contigua de una primera secuencia de nucleótidos se hibridarán con el mismo número de bases en una secuencia contigua de una segunda secuencia de nucleótidos para formar un dúplex. Cuando se diseñen dos secuencias nucleotídicas para formar, tras la hibridación, uno o más salientes de cadena sencilla, dichos salientes no se considerarán emparejamientos erróneos con respecto a la determinación de la complementariedad. Por ejemplo, un agente de ARNip que comprende un oligonucleótido de 21 nucleótidos de longitud y otro oligonucleótido de 23 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido de 23 nucleótidos comprende una secuencia de 21 nucleótidos que es completamente complementaria al oligonucleótido de 21 nucleótidos, se consideran “completamente complementarios” para los propósitos descritos en la presente. En una modalidad específica, dos secuencias de nucleótidos son “plenamente complementarias” cuando todas (100 %) de las bases de una primera secuencia de nucleótidos se hibridan con todas (100 %) de las bases en una segunda secuencia de nucleótidos para formar un dúplex. En una modalidad específica, las dos secuencias de nucleótidos se hibridan en condiciones estrictas. En otra modalidad específica, las dos secuencias de nucleótidos se hibridan en condiciones muy estrictas.

Como se usa en la presente, el término “parcialmente complementario” en el contexto de dos secuencias de nucleótidos significa que al menos el 65 % pero menos del 80 % de las bases en una secuencia contigua de una primera secuencia de nucleótidos se

hibridarán con el mismo número de bases en una secuencia contigua de una segunda secuencia de nucleótidos para formar un dúplex. En una modalidad específica, las dos secuencias de nucleótidos se hibridan en condiciones estrictas. En otra modalidad específica, las dos secuencias de nucleótidos se hibridan en condiciones muy estrictas.

5 Como se usa en la presente, el término “sustancialmente complementario” en el contexto de dos secuencias de nucleótidos significa que al menos 80 % pero menos del 100 % de las bases en una secuencia contigua de una primera secuencia de nucleótidos se hibridarán con el mismo número de bases en una secuencia contigua de una segunda secuencia de nucleótidos para formar un dúplex. En algunas modalidades,
10 dos secuencias de nucleótidos son sustancialmente complementarias cuando al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, pero menos del 100 % de las bases en una secuencia contigua de un primer oligonucleótido se hibridarán con el mismo número de bases en una secuencia contigua de un segundo oligonucleótido para
15 formar un dúplex. En una modalidad específica, las dos secuencias de nucleótidos se hibridan en condiciones estrictas. En otra modalidad específica, las dos secuencias de nucleótidos se hibridan en condiciones muy estrictas.

 Como se usa en la presente, los términos “aproximadamente” y “aproximado” cuando se refieren a un valor numérico abarcan el valor numérico mencionado y las
20 variaciones dentro de +/- 20 %. Por ejemplo, aproximadamente 20 % abarcaría de 16 % a 24 % y valores intermedios, incluyendo 20 %. En una modalidad, los términos “aproximadamente” y “aproximado” cuando se refieren a un valor numérico abarcan el valor numérico enumerado y las variaciones dentro de +/- 15 %. En otra modalidad, los

términos “aproximadamente” y “aproximado” cuando se refieren a un valor numérico abarcan el valor numérico enumerado y las variaciones dentro de +/- 10 %. En otra modalidad, los términos “aproximadamente” y “aproximado” cuando se refieren a un valor numérico abarcan el valor numérico enumerado y las variaciones dentro de +/- 5 %.

5 Como se usa en la presente, el término “estricto” cuando se refiere a hibridación significa que bajo “condiciones estrictas”, o “condiciones de hibridación estrictas”, una primera secuencia de nucleótidos se hibridará con un segundo nucleótido, con hibridación mínima con otras secuencias. En una modalidad específica, una secuencia no codificante se hibridará en condiciones estrictas con su secuencia diana, con
10 direccionamiento mínimo a otras secuencias. Las condiciones estrictas dependen de la secuencia (*p. ej.*, longitud de secuencia, complementariedad) y varían bajo diferentes parámetros ambientales (*p. ej.*, condiciones de ensayo, entorno fisiológico). Un ejemplo de condiciones de hibridación estrictas puede incluir: 400 mM de NaCl, 40 mM de PIPES pH 6,4, 1 mM de EDTA, 50 °C o 70 °C durante 12-16 horas seguidas de lavado. Un experto
15 entenderá que las variaciones en la estricta hibridación se describen de manera inherente.

 Como se usa en la presente, el término “muy estricto” cuando se refiere a hibridación significa que en “condiciones muy estrictas” o “condiciones de hibridación muy estrictas”, solo se observará que una primera secuencia de nucleótidos se hibrida con un segundo nucleótido. En una modalidad específica, se observará que
20 una secuencia no codificante hibrida solo con su secuencia diana en condiciones muy estrictas. Además, condiciones muy estrictas pueden no permitir que ocurra la hibridación entre secuencias parcialmente complementarias. Las condiciones muy estrictas dependen de la secuencia (*p. ej.*, longitud de secuencia,

complementariedad) y varían bajo diferentes parámetros ambientales (*p. ej.*, condiciones de ensayo, entorno fisiológico). Las condiciones muy estrictas pueden incluir una temperatura más alta, una fuerza iónica más baja, y/o un tiempo de reacción más corto en comparación con condiciones rigurosas bajo la misma

5 circunstancia. Por ejemplo, condiciones muy estrictas pueden incluir una temperatura de hibridación de aproximadamente 71 °C, aproximadamente 72 °C, aproximadamente 73 °C, aproximadamente 74 °C, aproximadamente 75 °C, aproximadamente 76 °C, aproximadamente 77 °C, aproximadamente 78 °C, aproximadamente 79 °C, aproximadamente 80 °C, o superior. Un experto entenderá

10 que las variaciones en la estricta hibridación se describen de manera inherente.

Como se usa en la presente, “secuencia diana” se refiere a una porción contigua de una secuencia de nucleótidos de una molécula de ARN formada durante la transcripción de un gen, *p. ej.*, un gen SNCA, que incluye ARNm que es un producto del procesamiento de ARN de un producto de transcripción primario (*p. ej.*, ARNm de SNCA

15 resultante de corte y empalme alternativo). En una modalidad, la porción contigua de la secuencia de nucleótidos es al menos lo suficientemente larga como para servir como sustrato para la escisión dirigida por ARNi en o cerca de esa porción de la secuencia de nucleótidos de una molécula de ARNm formada durante la transcripción de un gen, *p. ej.*, un gen SNCA. En modalidades específicas, la secuencia objetivo tiene aproximadamente

20 15-30 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, la secuencia diana puede ser de aproximadamente 15-30 nucleótidos, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23,

19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24, 20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23, o 21-22 nucleótidos de longitud. En ciertas modalidades, la secuencia objetivo tiene 19-25 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia objetivo tiene 21-23 nucleótidos de longitud. También se contempla que los intervalos y longitudes intermedios a los intervalos y longitudes citados anteriormente sean parte de la descripción.

Como se usa en la presente, la frase “secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante”, “secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos de cadena no codificante”, “secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante”, “secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos de cadena codificante”, “secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos”, o “secuencia de nucleótidos correspondiente a una cualquiera de las sec. con núms. de ident.:” se refiere a un oligonucleótido que comprende a cadena de nucleótidos que comprende los nucleótidos no modificados mencionados, o uno o más nucleótidos modificados, o una o más entidades conjugadas (*p. ej.*, una entidad descrita en la presente, tal como, *p. ej.*, un lípido, o un nucleótido modificado conjugado a una entidad descrita en la presente). Un experto en la materia es consciente de que el nucleótido no modificado enumerado puede reemplazarse por otras entidades sin alterar sustancialmente las propiedades de emparejamiento de bases de un oligonucleótido que comprende un nucleótido que lleva tal entidad de reemplazo. Por ejemplo, un nucleótido que comprende inosina como base puede

emparejarse de base con nucleótidos que contienen adenina, citosina o uracilo. Así, un nucleótido que contiene uracilo, guanina o adenina puede ser reemplazado por un nucleótido que contiene, por ejemplo, inosina. En otro ejemplo, la adenina y la citosina pueden reemplazarse con guanina y uracilo, respectivamente para formar el
5 emparejamiento de bases G-U Wobble con el ARNm diana.

Como se usa en la presente, la frase “agente de ácido ribonucleico interferente pequeño (ARNip) de origen no natural”, “agente de ácido ribonucleico interferente pequeño de origen no natural” o “agente de ARNip de origen no natural” se refiere a un agente de ARNip que no se encuentra en la naturaleza. El ARNip de
10 origen no natural puede contener uno o más nucleótidos modificados.

Como se usa en la presente, el término “voladizo” en el contexto de un voladizo de nucleótidos 5' o 3' se refiere a al menos un nucleótido no emparejado que sobresale de la estructura dúplex de un agente de ARNip. Por ejemplo, cuando un extremo 3' de una cadena de un agente de ARNip se extiende más allá del extremo 5'
15 de la otra cadena, o viceversa, hay un voladizo de nucleótidos. En algunas modalidades, el voladizo está presente en el extremo 3' de la cadena codificante, la cadena no codificante o ambas cadenas. En una modalidad, el saliente 3' está presente en la cadena no codificante. En otra modalidad, el saliente 3' está presente en la cadena codificante. En algunas modalidades, el saliente está presente en el
20 extremo 5' de la cadena codificante, la cadena no codificante o ambas cadenas. En una modalidad, el saliente 5' está presente en la cadena no codificante. En otra modalidad, el saliente 5' está presente en la cadena codificante. Los salientes pueden deberse a que una cadena es más larga que la otra, o al resultado de dos cadenas de

la misma longitud que están escalonadas. En algunas modalidades, el saliente forma un emparejamiento erróneo con la secuencia diana. En otras modalidades, el saliente es complementario a las secuencias de genes a las que se dirige. Los nucleótidos en la región voladiza de un agente de ARNip pueden ser cada uno independientemente un nucleótido modificado o no modificado (*p. ej.*, nucleótido modificado 2'-fluoro, nucleótido modificado 2'-O-metilo, desoxinucleótido, o una combinación de estos).

En algunas modalidades, los voladizos 5' o 3' de la cadena codificante o cadena no codificante de un agente de ARNip están fosforilados. En ciertas modalidades, los voladizos 5' o 3' de la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip están fosforilados. En algunas modalidades, la(s) región(es) voladiza(s) contienen dos nucleótidos que tienen un fosforotioato entre los dos nucleótidos, y esos dos nucleótidos pueden ser iguales o diferentes.

En algunas modalidades, un agente de ARNip contiene solo un único voladizo, que puede fortalecer la actividad de interferencia del agente de ARNip, sin afectar su estabilidad general. Por ejemplo, el voladizo monocatenario puede ubicarse en el extremo 3'-terminal de la cadena codificante del agente de ARNip, o, alternativamente, en el extremo 3'-terminal de la cadena no codificante del agente de ARNip. El agente de ARNip también puede tener un extremo romo, ubicado en el extremo 5' de la cadena no codificante (o el extremo 3' de la cadena codificante) o viceversa. En algunas modalidades, la cadena no codificante del agente de ARNip tiene un voladizo de nucleótidos en el extremo 3', y el extremo 5' tiene un extremo romo.

En algunas modalidades, una cadena de un agente de ARNip comprende un voladizo en el extremo 5', un extremo 3' o ambos extremos 5' y un extremo 3' de al menos

1 nucleótido, al menos 2 nucleótidos, o al menos 3 nucleótidos. En ciertas modalidades, una cadena de un agente de ARNip comprende un voladizo en el extremo 5', un extremo 3', o ambos extremos 5' y un extremo 3' de al menos 1 nucleótido, al menos 2 nucleótidos, o al menos 3 nucleótidos, pero no más de 5 nucleótidos. En algunas modalidades, una

5 cadena de un agente de ARNip comprende un voladizo en el extremo 5', un extremo 3' o ambos extremos 5' y un extremo 3' de 1 nucleótido, 2 nucleótidos, o 3 nucleótidos. En ciertas modalidades, una cadena de un agente de ARNip comprende un voladizo en el extremo 5', un extremo 3' o ambos extremos 5' y un extremo 3' de extremo de 1 a 2 nucleótidos, 1 a 3 nucleótidos, 1 a 4 nucleótidos, o 1 a 5 nucleótidos. En algunas

10 modalidades, una cadena de un agente de ARNip comprende un voladizo en el extremo 5', un extremo 3', o ambos un extremo 5' y un extremo 3' de extremo de 2 a 3 nucleótidos, 2 a 4 nucleótidos o 2 a 5 nucleótidos. En ciertas modalidades, una cadena de un agente de ARNip comprende un voladizo en el extremo 5', un extremo 3', o ambos un extremo 5' y un extremo 3' de 3 a 4 nucleótidos, o de 4 a 5 nucleótidos. La cadena puede ser una cadena

15 no codificante o una cadena codificante. Un saliente de nucleótidos puede comprender o consistir en un análogo de nucleótido o un análogo de nucleósido.

En algunas modalidades, cada cadena de un agente de ARNip comprende un voladizo en el extremo 5', un extremo 3' o ambos extremos 5' y un extremo 3' de al menos 1 nucleótido, al menos 2 nucleótidos, o al menos 3 nucleótidos. En ciertas modalidades,

20 cada cadena de un agente de ARNip comprende un voladizo en el extremo 5', un extremo 3', o ambos extremos 5' y un extremo 3' de al menos 1 nucleótido, al menos 2 nucleótidos, o al menos 3 nucleótidos, pero no más de 5 nucleótidos. En algunas modalidades, cada cadena de un agente de ARNip comprende un voladizo en el extremo 5', un extremo 3' o

ambos extremos 5' y un extremo 3' de 1 nucleótido, 2 nucleótidos, o 3 nucleótidos. En ciertas modalidades, cada cadena de un agente de ARNip comprende un voladizo en el extremo 5', un extremo 3' o ambos extremos 5' y un extremo 3' de extremo de 1 a 2 nucleótidos, 1 a 3 nucleótidos, 1 a 4 nucleótidos, o 1 a 5 nucleótidos. En algunas

5 modalidades, cada cadena de un agente de ARNip comprende un voladizo en el extremo 5', un extremo 3', o ambos un extremo 5' y un extremo 3' de extremo de 2 a 3 nucleótidos, 2 a 4 nucleótidos o 2 a 5 nucleótidos. En ciertas modalidades, cada cadena de un agente de ARNip comprende un voladizo en el extremo 5', un extremo 3', o ambos un extremo 5' y un extremo 3' de 3 a 4 nucleótidos, o de 4 a 5 nucleótidos. Un saliente de nucleótidos

10 puede comprender o consistir en un análogo de nucleótido o un análogo de nucleósido.

Como se usa en la presente, el término “romo” o “extremo romo” en el contexto de un agente de ARNip significa que no hay nucleótidos o análogos de nucleótidos no emparejados en un extremo terminal dado de un agente de ARNip, es decir, no hay voladizo de nucleótidos. En algunas modalidades, un extremo de un

15 agente de ARNip tiene extremos romos. En otras palabras, el extremo 5' de una cadena y el extremo 3' de la otra cadena no incluyen un nucleótido o análogo de nucleótidos no apareados. En algunas modalidades, ambos extremos de un agente de ARNip tienen extremos romos. En otras palabras, no hay un voladizo de nucleótidos en ninguno de los extremos del agente de ARNip.

20 Como se usa en la presente, el término “cadena no codificante” o “cadena guía” en el contexto de un agente de ARNip se refiere a la cadena que incluye una región que es complementaria a una secuencia diana.

Como se usa en la presente, el término “cadena codificante” o “cadena acompañante” en el contexto de un agente de ARNip se refiere a la cadena de un agente de ARNip que incluye una región que es complementaria a una región de la cadena no codificante.

5 Como se usa en la presente, el término “modificado” en el contexto de una nucleobase de un agente de ARNip, se refiere a una nucleobase que no se encuentra en la naturaleza en una molécula de ARN. Las secuencias de ARN que ocurren naturalmente incluyen bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina citosina (C) y uracilo (U). Ver la sección **Modificaciones químicas a**
10 **nucleótidos**, *más abajo*, para ejemplos de nucleobases modificadas.

Como se usa en la presente, el término “modificado” en el contexto de un nucleótido de un agente de ARNip, se refiere a un nucleótido que no se encuentra en la naturaleza en una molécula de ARN. Ver la sección **Modificaciones químicas a**
nucleótidos, *más abajo*, para ejemplos de nucleótidos modificados.

15 Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, el término “isómero” se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. Los “estereoisómeros” son isómeros que difieren solo en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio. Los “atropisómeros” son estereoisómeros de rotación obstaculizada sobre enlaces únicos. Los “enantiómeros”
20 son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla de un par de enantiómeros en cualquier proporción puede ser conocida como una mezcla “racémica”. Los “diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

Los “estereoisómeros” también pueden incluir isómeros E y Z, o una mezcla de estos, e isómeros cis y trans o una mezcla de estos. En ciertas modalidades, un compuesto descrito en la presente se aísla como isómero E o Z. En otras modalidades, un compuesto descrito en la presente es una mezcla de los isómeros E y Z.

5 Cabe señalar que si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre para esa estructura, se le debe asignar más peso a la estructura representada.

Los términos “inhibir”, “bloquear”, “suprimir” y “reducir” se usan indistintamente y se refieren a cualquier disminución estadísticamente significativa en
10 una actividad biológica dada, incluido el bloqueo total de la actividad. Por ejemplo, “inhibición” puede referirse a una disminución de aproximadamente 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % en actividad biológica.

Secuencia de nucleótidos

15 En la presente se proporcionan agentes de ARNip que inhiben (*p. ej.* Parcial o completamente) la expresión de un gen SNCA (*p. ej.*, un gen SNCA humano). En una modalidad específica, un ARNip descrito en la presente inhibe la expresión de un gen SNCA (*p. ej.*, un gen SNCA humano) en al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos
20 aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 % en relación con un control negativo (*p. ej.*, PBS o ARNip dirigido a una molécula de ARN formada durante la transcripción de un gen distinto de SNCA) en un ensayo conocido por un experto en la técnica, o descritos en la

presente (*p. ej.*, en la sección **Ensayos biológicos**, *más abajo*; o en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*). En otra modalidad específica, un ARNip descrito en la presente inhibe la expresión de un gen SNCA (*p. ej.*, un gen SNCA humano) en al menos aproximadamente 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 % en

5 relación con un control negativo (*p. ej.*, PBS o ARNip dirigido a una molécula de ARN formada durante la transcripción de un gen distinto de SNCA) en un ensayo conocido por un experto en la técnica, o descritos en la presente (*p. ej.*, en la sección **Ensayos biológicos**, *más abajo*; o en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*). En otra modalidad específica, un ARNip descrito en la presente inhibe la expresión de un gen SNCA (*p.*

10 *ej.*, un gen SNCA humano) en al menos aproximadamente 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, o al menos 98 % en relación con un control negativo (*p. ej.*, PBS o ARNip dirigido a una molécula de ARN formada durante la transcripción de un gen distinto de SNCA) en un ensayo conocido por un experto en la técnica, o descritos en la presente (*p. ej.*, en la sección **Ensayos biológicos**, *más abajo*; o en la

15 sección **EJEMPLOS**, *más abajo*). En otra modalidad específica, un ARNip descrito en la presente inhibe la expresión de un gen SNCA (*p. ej.*, un gen SNCA humano) en 25 % a 50 %, 50 % a 75 %, 75 % a 85 %, 85 % a 95 %, 90 % a 95 %, o 95 % a 99 % en relación con un control negativo (*p. ej.*, PBS o ARNip dirigido a una molécula de ARN formada durante la transcripción de un gen distinto de SNCA) en un ensayo

20 conocido por un experto en la técnica, o descritos en la presente (*p. ej.*, en la sección **Ensayos biológicos**, *más abajo*; o en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*). En otra modalidad específica, un ARNip descrito en la presente inhibe la expresión de un gen SNCA (*p. ej.*, un gen SNCA humano) en al menos aproximadamente 100 % en

relación con un control negativo (*p. ej.*, PBS o ARNip dirigido a una molécula de ARN formada durante la transcripción de un gen distinto de SNCA) en un ensayo conocido por un hábil en la técnica, o descritos en la presente (*p. ej.*, en la sección **Ensayos biológicos**, *más abajo*; o en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*). En una modalidad

5 específica, la inhibición de la expresión de un gen SNCA (*p. ej.*, un gen SNCA humano) evaluada usando un ensayo in vitro descrito en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*. En una modalidad específica, un agente de ARNip descrito en la presente exhibe eficiencia de reducción *in vitro* o *ex vivo*, tal como, *p. ej.*, descrito en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*. En una modalidad específica, un agente de ARNip descrito

10 en la presente exhibe eficiencia de reducción *in vivo* en un modelo de ratón, tal como, *p. ej.*, descrito en el Ejemplo, *más abajo*. En modalidades específicas, un agente de ARNip descrito en la presente exhibe una, dos, tres o más de las propiedades de una molécula de ARN descritas en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*.

En una modalidad específica, un agente de ARNip descrito en la presente

15 inhibe la expresión de un gen SNCA (*p. ej.*, gen SNCA humano) en neuronas (*p. ej.*, neuronas iPSC humanas) en un IC₅₀ de 6 nM a 5000 nM en un ensayo descrito en la presente (*p. ej.*, la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*). En una modalidad específica, un agente de ARNip descrito en la presente inhibe la expresión de un gen SNCA (*p. ej.*, gen SNCA humano) en neuronas (*p. ej.*, neuronas iPSC humanas) en un IC₅₀ de 10 nM a

20 1000 nM en un ensayo descrito en la presente (*p. ej.*, la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*). En una modalidad específica, un agente de ARNip descrito en la presente inhibe la expresión de un gen SNCA (*p. ej.*, gen SNCA humano) en neuronas (*p. ej.*, neuronas iPSC humanas) en un IC₅₀ de 10 nM a 50 nM en un ensayo descrito en la presente (*p.*

ej., la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*). En una modalidad específica, un agente de ARNip descrito en la presente inhibe la expresión de un gen SNCA (*p. ej.*, gen SNCA humano) en neuronas (*p. ej.*, neuronas iPSC humanas) en un IC₅₀ de 150 nM a 1000 nM en un ensayo descrito en la presente (*p. ej.*, la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*).

- 5 En una modalidad específica, un agente de ARNip descrito en la presente es estable *in vitro* o *ex vivo* en uno, dos o todos los siguientes: homogeneizados de cerebro de ratón, lisosomas de hígado humano y tritosomas de hígado de rata. La estabilidad de tal agente de ARNip puede evaluarse usando un método conocido por un experto en la técnica, o como se describe en la presente (*p. ej.*, en la sección
- 10 **Ensayos biológicos** *más abajo*; o en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*).

- En una modalidad específica, un agente de ARNip es un oligonucleótido de ARN bicatenario o similar al ARN (*p. ej.*, ARN modificado químicamente) que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante, que se reconocen para formar una región bicatenaria o dúplex. La cadena no codificante incluye una región
- 15 que es sustancialmente complementaria, y generalmente completamente complementaria, a la secuencia diana. La cadena codificante incluye una región que es complementaria a la cadena no codificante, de manera que las dos cadenas se hibridan y forman una estructura dúplex cuando se combinan en condiciones adecuadas. Como se describe en la presente y como se conoce en la técnica, las secuencias
- 20 complementarias de un agente de ARNip también pueden contenerse como regiones autocomplementarias de una sola molécula de ácido nucleico, en lugar de estar en oligonucleótidos separados. En una modalidad específica, el recocido de la cadena codificante y las secuencias de cadena no codificante forman un dúplex que es estable

según se evalúa mediante una temperatura de fusión (T_m) de aproximadamente 40 °C, aproximadamente 41 °C, aproximadamente 42 °C, aproximadamente 43 °C, aproximadamente 44 °C, aproximadamente 45 °C, o superior. Ver, *p. ej.*, la sección **Ensayos biológicos** en la presente para los ensayos de temperatura de fusión.

5 La cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente pueden ser de la misma longitud o longitudes diferentes. La cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente puede tener cada uno 10 a 30 nucleótidos de longitud. En modalidades específicas, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip
10 descritas en la presente no tienen cada una más de 30 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente tienen cada una independientemente de 10 a 30 nucleótidos de longitud. En ciertas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente tienen cada una
15 independientemente de 10 a 25 nucleótidos de longitud. En ciertas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente tienen cada una independientemente de 15 a 25 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente tienen cada una independientemente 16 a 25
20 nucleótidos de longitud. En ciertas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente tienen cada una independientemente de 16 a 24 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la

presente tienen cada una independientemente 16 a 23 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente tienen cada una independientemente 16 a 22 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente tienen cada una independientemente 17 a 22 nucleótidos de longitud. En ciertas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente tienen cada una independientemente de 17 a 21 nucleótidos de longitud. En ciertas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente tienen cada una independientemente de 17 a 20 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente tienen cada una independientemente 18 a 22 nucleótidos de longitud. En ciertas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente tienen cada una independientemente 18 a 21 nucleótidos de longitud. En ciertas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente tienen cada una independientemente de 18 a 20 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente tienen cada una independientemente aproximadamente 19 nucleótidos de longitud.

La región bicatenaria formada por hibridación de la cadena no codificante y la cadena codificante de un agente de ARNip descrita en la presente puede ser la longitud completa de ambas cadenas. Por ejemplo, la cadena no codificante de un agente de

ARNip descrita en la presente puede tener 19 nucleótidos de longitud, la cadena codificante del agente de ARNip puede tener 19 nucleótidos de longitud y la región bicatenaria formada por hibridación de las cadenas tiene 19 nucleótidos. En otro ejemplo, la cadena no codificante de un agente de ARNip descrita en la presente puede tener 21

5 nucleótidos de longitud, la cadena codificante del agente de ARNip puede tener 21 nucleótidos de longitud y la región bicatenaria formada por hibridación de las cadenas tiene 21 nucleótidos. La región bicatenaria formada por hibridación de la cadena no codificante y la cadena codificante de un agente de ARNip descrita en la presente puede ser menor que la longitud total de una o ambas cadenas. Por ejemplo, la cadena no codificante de un

10 agente de ARNip descrita en la presente puede tener 19 nucleótidos de longitud, la cadena codificante del agente de ARNip puede tener 21 nucleótidos de longitud y la región bicatenaria formada por hibridación de las cadenas tiene 19 nucleótidos. En otro ejemplo, la cadena no codificante de un agente de ARNip descrita en la presente puede tener 21 nucleótidos de longitud, la cadena codificante del agente de ARNip puede tener 19

15 nucleótidos de longitud y la región bicatenaria formada por hibridación de las cadenas tiene 19 nucleótidos. En otro ejemplo, la cadena no codificante de un agente de ARNip descrita en la presente puede tener 21 nucleótidos de longitud, la cadena codificante del agente de ARNip puede tener 21 nucleótidos de longitud y la región bicatenaria formada por hibridación de las cadenas tiene 19 nucleótidos. En una modalidad específica, la región

20 bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente es lo suficientemente larga como para servir como sustrato para la enzima Dicer.

En ciertas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene de 10 a 30 pares de bases de longitud. Por ejemplo, la región

bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente puede tener 10-29, 10-28, 10-27, 10-26, 10-25, 10-24, 10-23, 10-22, 10-21, 10-20, 10-19, 10-18, 10-17, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24, 20-23, 20-22, o 20-21, pares de bases de longitud. En algunas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 15 a 25 pares de bases de longitud. En ciertas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene de 16 a 25 pares de bases de longitud. En algunas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 16 a 24 pares de bases de longitud. En algunas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 16 a 23 pares de bases de longitud. En algunas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 16 a 22 pares de bases de longitud. En algunas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 17 a 23 pares de bases de longitud. En algunas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 17 a 22 pares de bases de longitud. En ciertas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 17 a 21 pares de bases de longitud. En algunas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 18 a 22 pares de bases de longitud. En algunas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 18 a 21 pares de bases de longitud. En algunas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene de 18 a 20 pares de bases de longitud. En ciertas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip

descrita en la presente tiene 19 a 22 pares de bases de longitud. En algunas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 19 a 21 pares de bases de longitud. En algunas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 19 o 20 pares de bases de longitud. En algunas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene aproximadamente 19 pares de bases de longitud. En ciertas modalidades, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 pares de bases de longitud. En modalidades específicas, la región bicatenaria de un agente de ARNip descrita en la presente tiene una longitud 17, 18, 19, 20 o 21 pares de bases. También se contempla que los intervalos y longitudes intermedios a los intervalos y longitudes citados anteriormente sean parte de la descripción.

En algunas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente tiene un extremo romo. En otras modalidades, la cadena codificante o la cadena no codificante de un agente de ARNip descrita en la presente comprende un voladizo. El voladizo puede estar en el extremo 5', el extremo 3' o ambos extremos 5' y 3' de la cadena codificante o la cadena no codificante del agente de ARNip. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente comprenden un voladizo. El voladizo de la cadena codificante puede estar en el extremo 5' de la cadena codificante, y el voladizo de la cadena no codificante puede estar en el extremo 3' de la cadena no codificante.

Alternativamente, el voladizo de la cadena codificante puede estar en el extremo 3' de la cadena codificante, el voladizo de la cadena no codificante puede estar en el extremo 5' de la cadena no codificante. En ciertas modalidades, el voladizo de una

cadena de un agente de ARNip comprende al menos 1 nucleótido. En algunas modalidades, el voladizo de una cadena de un agente de ARNip comprende al menos 2 nucleótidos. En ciertas modalidades, el voladizo de una cadena de un agente de ARNip comprende al menos 3 nucleótidos. En algunas modalidades, el voladizo de una cadena de un agente de ARNip comprende al menos 4 nucleótidos. En ciertas modalidades, el voladizo de una cadena de un agente de ARNip comprende al menos 5 nucleótidos. En algunas modalidades, el voladizo de una cadena de un agente de ARNip comprende 1 nucleótido, 2 nucleótidos, 3 nucleótidos, 4 nucleótidos, 5 nucleótidos, o más. En ciertas modalidades, el voladizo de una cadena de un agente de ARNip comprende de 1 a 5 nucleótidos, de 1 a 4 nucleótidos, de 1 a 3 nucleótidos o de 1 a 2 nucleótidos. En algunas modalidades, el voladizo de una cadena de un agente de ARNip comprende de 2 a 5 nucleótidos, de 2 a 4 nucleótidos, de 2 a 3 nucleótidos, de 3 a 4 nucleótidos, de 3 a 4 nucleótidos, o de 4 a 5 nucleótidos.

En ciertas modalidades, la cadena codificante de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 17 nucleótidos de longitud y la cadena no codificante del agente de ARNip tiene 22 nucleótidos de longitud. En ciertas modalidades, la cadena codificante de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 17 nucleótidos de longitud y la cadena no codificante del agente de ARNip tiene 21 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena codificante de un agente de ARNip descrito en la presente tiene una longitud de 18 nucleótidos y la cadena no codificante del agente de ARNip tiene 21 nucleótidos de longitud. En ciertas modalidades, la cadena codificante de un agente de ARNip descrita en la presente tiene 19 nucleótidos de longitud y la cadena no codificante del agente de ARNip tiene 21

nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena codificante de un agente de ARNip descrito en la presente tiene una longitud de 20 nucleótidos y la cadena no codificante del agente de ARNip tiene 21 nucleótidos de longitud. En ciertas modalidades, la cadena codificante de un agente de ARNip descrita en la presente
5 tiene 21 nucleótidos de longitud y la cadena no codificante del agente de ARNip tiene 20 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena codificante de un agente de ARNip descrita en la presente tiene una longitud de 22 nucleótidos y la cadena no codificante del agente de ARNip tiene 20 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena codificante de un agente de ARNip descrita en la
10 presente tiene una longitud de 22 nucleótidos y la cadena no codificante del agente de ARNip tiene 19 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena codificante de un agente de ARNip descrita en la presente tiene una longitud de 22 nucleótidos y la cadena no codificante del agente de ARNip tiene 18 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la cadena codificante de un agente de ARNip
15 descrita en la presente tiene una longitud de 22 nucleótidos y la cadena no codificante del agente de ARNip tiene 17 nucleótidos de longitud.

En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende una
20 secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 1**.

En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que

forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 1**.

En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip
5 que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una
región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende una secuencia de
nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos de la secuencia de
nucleótidos de cadena codificante en una fila en la **Tabla 1**, y en donde la cadena no
codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de
10 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena no codificante en la misma fila en
la **Tabla 1**. En modalidades específicas, en la presente se proporciona un agente de
ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman
una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende una secuencia de
nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos de la secuencia de
15 nucleótidos de cadena codificante de US14, US28, US58, US183, y US199 en la **Tabla**
1, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a
la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena no codificante de
US14, US28, US58, US183, y US199 en la **Tabla 1**, respectivamente.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que
20 comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región
bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos
correspondiente a la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de
nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 1**, y la cadena no codificante comprende

una secuencia de nucleótidos parcialmente complementaria a la cadena codificante. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 1**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la cadena codificante. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 1**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena codificante.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 1**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos parcialmente complementaria a la cadena no codificante. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de

cadena no codificante en la **Tabla 1**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la cadena no codificante. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 1**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena no codificante.

En algunas modalidades, un agente de ARNip no comprende, *p. ej.*, modificaciones químicas o conjugaciones conocidas en la técnica y descritas en la presente. *Ver, p. ej.*, la sección **Modificaciones químicas a nucleótidos**, *más abajo*, y la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*, para agentes de ARNip que comprenden modificaciones químicas o conjugaciones. En modalidades específicas, un agente de ARNip comprende, *p. ej.*, modificaciones químicas o conjugaciones conocidas en la técnica y descritas en la presente. En una modalidad específica, un agente de ARNip comprende una o más modificaciones químicas y/o conjugaciones descritas en la presente (*p. ej.*, en la sección **Modificaciones químicas a nucleótidos**, *más abajo*, y la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*). En ciertas modalidades, se modifica la nucleobase de un nucleótido. En algunas modalidades, se modifica el azúcar del nucleótido. En ciertas modalidades, se modifica la cadena principal de fosfato del nucleótido.

Los agentes de ARNip pueden contener solo nucleótidos de origen natural, o pueden contener uno o más nucleótidos modificados. En ciertas modalidades, se modifica la nucleobase de un nucleótido. En algunas modalidades, se modifica el

azúcar del nucleótido. En ciertas modalidades, se modifica la cadena principal de fosfato del nucleótido.

En modalidades específicas, los nucleótidos modificados comprenden uno o más nucleótidos modificados descritos en la presente (*p. ej.*, en la sección

5 **Modificaciones químicas a nucleótidos**, *más abajo*, y la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*). En modalidades específicas, los nucleótidos modificados se seleccionan del grupo que consiste en un nucleótido modificado 2'-O-metilo, un desoxinucleótido, un nucleótido modificado 2'-fluoro, una 2'-O-metil-uridina, un nucleótido modificado 3'-O-metilo, un nucleótido modificado 3'-O-metilo con fosfato enlazado 2'-5', un nucleótido
10 abásico invertido, un nucleótido que comprende ácido nucleico S-glicol (GNA), un nucleótido desbloqueado, un fosfonato de vinilo, un 5'-vinilfosfonato-2'-O-metil-uridina, un nucleótido modificado cis-ciclobutilfosfonato, un nucleótido modificado 5'-cis-ciclobutilfosfonato-2'-O-metilo, un nucleótido modificado (L)- α -treofuranosilo, y combinaciones de estos. En modalidades específicas, los nucleótidos modificados se
15 seleccionan del grupo que consiste en un nucleótido modificado 2'-O-metilo, un desoxinucleótido, un nucleótido modificado 2'-fluoro, un nucleótido abásico invertido, un nucleótido que comprende ácido nucleico S-glicol (GNA), un nucleótido desbloqueado, un fosfonato de vinilo, y combinaciones de estos.

En modalidades específicas, la cadena codificante de un agente de ARNip
20 descrita en la presente comprende al menos un enlace internucleósido modificado.

En modalidades específicas, la cadena no codificante de un agente de ARNip descrita en la presente comprende al menos un enlace internucleósido modificado.

En modalidades específicas, la cadena no codificante y la cadena codificante de un agente de ARNip descritas en la presente comprenden cada una al menos un enlace internucleósido modificado. En una modalidad específica, los enlaces internucleósidos modificados incluyen fosforotioato.

5 En modalidades específicas, el agente de ARNip descrito en la presente comprende uno o más de los siguientes: un enlace fosforotioato (PS), 2'-fluororibosa (2'-F), 2'-metoxirribosa (2'-OMe), un fosfonato de vinilo y un enlace invertido (sitio abásico invertido, InvAb).

10 En modalidades específicas, un agente de ARNip descrito en la presente exhibe estabilidad tal como se evalúa mediante un ensayo descrito en la presente (*p. ej.*, en la sección **Ensayos biológicos**, *más abajo*, en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*), o conocida por un experto en la técnica. En ciertas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente que comprende uno o más nucleótidos modificados exhibe una estabilidad aumentada en relación con el mismo agente de ARNip sin
15 esos uno o más nucleótidos modificados, como se evalúa usando un método conocido por un experto en la técnica, o descrito en la presente (*p. ej.*, en la sección **Ensayos biológicos**, *más abajo*, en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*).

En una modalidad, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región
20 bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 2**. En una modalidad, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria,

en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 2**.

En una modalidad, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una
5 región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena no codificante en una fila en la **Tabla 2**, y en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena codificante en la misma fila en la **Tabla 2**.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip
10 que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 2**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos parcialmente complementaria a la cadena codificante. En algunas modalidades, en la
15 presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena codificante en la **Tabla 2**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria
20 a la cadena codificante. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de

cadena codificante en la **Tabla 2**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena codificante.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una

5 región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 2**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos parcialmente complementaria a la cadena no codificante. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y

10 una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 2**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la cadena no codificante. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de

15 ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 2**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena no codificante.

20 En algunas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente se conjuga con uno o más grupos no nucleótidos que incluyen, pero no se limitan a, un grupo de direccionamiento, grupo de enlace, polímero de suministro o un vehículo de suministro. Ver, p. ej., la sección **Entidades ligadas a la secuencia de nucleótidos**,

más abajo, para obtener información adicional con respecto a los agentes de ARNip conjugados con uno o más grupos no nucleótidos. En una modalidad específica, el uno o más grupos no nucleótidos son uno o más de los descritos en la presente (*p. ej.*, en la sección **Entidades ligadas a la secuencia de nucleótidos**, *más abajo*, y en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*).

En modalidades específicas, la cadena codificante de un agente de ARNip descrita en la presente se conjuga directa o indirectamente con una o más entidades lipofílicas. Ver, *e.g.*, Winiwarter *et al.* (2007), páginas 531-554, respecto a la lipofilicidad. En modalidades específicas, la cadena no codificante de un agente de ARNip descrita en la presente se conjuga directa o indirectamente con una o más entidades lipofílicas. En modalidades específicas, la cadena codificante y la cadena no codificante de un agente de ARNip descritas en la presente se conjugan directa o indirectamente con una o más entidades lipofílicas. La una o más entidades lipofílicas pueden conjugarse con una o más posiciones terminales del agente de ARNip. Por ejemplo, las entidades lipofílicas pueden conjugarse con el extremo 5' y/o el extremo 3' de una o ambas cadenas del agente de ARNip. Alternativamente, o además, la una o más entidades lipofílicas pueden conjugarse con una o más posiciones internas de la región bicatenaria del agente de ARNip. En ciertas modalidades, las entidades lipofílicas se conjugan con una o más posiciones terminales del agente de ARNip y una o más posiciones internas del agente de ARNip. En algunas modalidades, las una o más entidades lipofílicas se conjugan a través de un enlazador o un portador. En una modalidad específica, un enlazador se describe en la presente (*p. ej.*, en la sección **Entidades ligadas a la secuencia de nucleótidos**, *más abajo*).

En modalidades específicas, una entidad lipofílica comprende una entidad lipofílica descrita en la presente (*p. ej.*, en la sección **Entidades ligadas a la secuencia de nucleótidos**, *más abajo*, y en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*). En modalidades específicas, una entidad lipofílica es el colesterol, tal como colesterol-trietilenglicol (CHOL4). En modalidades específicas, una entidad lipofílica se selecciona de uno o más de los siguientes: L1, L2, L3, L4, y L5 (*ver Figura 1*). En una modalidad específica, una entidad lipofílica, tal como se describe en la sección **EJEMPLOS**, se conjuga con la cadena codificante de un agente de ARNip de la manera descrita en la sección **EJEMPLOS**.

En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 3**.

En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 3**.

En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena codificante en una fila en la **Tabla 3**, y la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena no codificante en la misma fila en la **Tabla 3**. En algunas modalidades, en la

presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera en la **Tabla 3**, y en donde la cadena codificante se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 3**

- 5 conjugada con la cadena codificante del agente de ARNip. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena no codificante en una fila en la **Tabla 3**, y la cadena codificante comprende la
- 10 secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena codificante en la misma fila en la **Tabla 3**, y en donde la cadena codificante se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 3** conjugada con la cadena codificante del agente de ARNip.

- En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una
- 15 región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 3**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos parcialmente complementaria a la cadena codificante. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y
- 20 una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena codificante en la **Tabla 3**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria

a la cadena codificante. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 3**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena codificante.

En una modalidad, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 3**, y en donde la cadena codificante se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 3** conjugada con la cadena codificante del agente de ARNip, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos parcialmente complementaria a la cadena codificante. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 3**, en donde la cadena codificante se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 3**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la cadena codificante. En ciertas modalidades, en la presente un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la

secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 3**, en donde la cadena codificante se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 3**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena codificante.

5 En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 3**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos

10 parcialmente complementaria a la cadena no codificante. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 3**, y la cadena codificante

15 comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la cadena no codificante. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante

20 en la **Tabla 3**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena no codificante.

 En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una

región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 3**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos parcialmente complementaria a la cadena no codificante, y en donde la

5 cadena codificante del agente de ARNip se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 3**, u otra entidad lipofílica, tal como, *p. ej.*, la descrita en la **Figura 1**. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una

10 región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 3**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la cadena no codificante, y en donde la cadena codificante del agente de ARNip se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 3**, u otra entidad lipofílica, tal como, *p. ej.*, la descrita en la **Figura 1**. En

15 ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 3**, y la cadena codificante comprende una secuencia de

20 nucleótidos completamente complementaria a la cadena no codificante, y en donde la cadena codificante del agente de ARNip se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 3**, u otra entidad lipofílica, tal como, *p. ej.*, la descrita en la **Figura 1**.

En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 21**.

- 5 En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 21**.

- 10 En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena codificante en una fila en la **Tabla 21**, y la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena no codificante en la misma fila en la **Tabla 21**. En algunas
- 15 modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 21**, y en donde la cadena codificante se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 21** conjugada
- 20 con la cadena codificante del agente de ARNip. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de

cadena no codificante en una fila en la **Tabla 21**, y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena codificante en la misma fila en la **Tabla 21**, y en donde la cadena codificante se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 21** conjugada con la cadena codificante del agente de ARNip.

5 En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 21**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos
10 parcialmente complementaria a la cadena codificante. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena codificante en la **Tabla 21**, y la cadena no
15 codificante comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la cadena codificante. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de
20 cadena codificante en la **Tabla 21**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena codificante.

 En una modalidad, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región

bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 21**, y en donde la cadena codificante se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 21** conjugada con la cadena codificante del agente de ARNip, y la cadena no codificante

5 comprende una secuencia de nucleótidos parcialmente complementaria a la cadena codificante. En algunas modalidades, en la presente un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 21**, en

10 donde la cadena codificante se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 21**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la cadena codificante. En ciertas modalidades, en la presente un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la

15 secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 21**, en donde la cadena codificante se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 21**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena codificante.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip

20 que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 21**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos

parcialmente complementaria a la cadena no codificante. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 21**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la cadena no codificante. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 21**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena no codificante.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 21**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos parcialmente complementaria a la cadena no codificante, y en donde la cadena codificante del agente de ARNip se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 21**, u otra entidad lipofílica, tal como, *p. ej.*, la descrita en la **Figura 1**. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de

nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 21**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la cadena no codificante, y en donde la cadena codificante del agente de ARNip se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 21**, u otra entidad lipofílica, tal como, *p. ej.*, la descrita en la **Figura 1**. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 21**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena no codificante, y en donde la cadena codificante del agente de ARNip se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 21**, u otra entidad lipofílica, tal como, *p. ej.*, la descrita en la **Figura 1**.

En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 4**. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 4**.

En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una

región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena codificante en una fila en la **Tabla 4**, y la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena no codificante en la misma fila en la **Tabla 4**. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 4**, y en donde la cadena codificante se conjuga con una entidad lipofílica como se indica en la **Tabla 4** conjugada con la cadena codificante del agente de ARNip. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena no codificante en una fila en la **Tabla 4**, y la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de cadena codificante en la misma fila en la **Tabla 4**, y en donde la cadena codificante se conjuga con una entidad lipofílica como se indica en la **Tabla 4** conjugada con la cadena codificante del agente de ARNip.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 4**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos parcialmente complementaria a la cadena codificante. En algunas modalidades, en la

presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena codificante en la **Tabla 4**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la cadena codificante. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de la cadena codificante en la **Tabla 4**, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena codificante.

En una modalidad, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 4**, y en donde la cadena codificante se conjuga con una entidad lipofílica como se indica en la **Tabla 4** conjugada con la cadena codificante del agente de ARNip, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos parcialmente complementaria a la cadena codificante. En algunas modalidades, en la presente un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena codificante en la **Tabla 4**, en donde la cadena codificante se conjuga con una entidad lipofílica como se indica en la

Tabla 4, y la cadena no codificante comprende una secuencia de nucleótidos

sustancialmente complementaria a la cadena codificante. En ciertas modalidades, en la

presente un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no

codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena codificante comprende

5 la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena

codificante en la **Tabla 4**, en donde la cadena codificante se conjuga con una entidad

lipofílica como se indica en la **Tabla 4**, y la cadena no codificante comprende una

secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena codificante.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip

10 que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una

región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de

nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante

en la **Tabla 4**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos

parcialmente complementaria a la cadena no codificante. En algunas modalidades, en la

15 presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y

una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no

codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias

de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 4**, y la cadena codificante

comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la cadena

20 no codificante. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de

ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman

una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de

nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante

en la **Tabla 4**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena no codificante.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 4**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos parcialmente complementaria a la cadena no codificante, y en donde la cadena codificante del agente de ARNip se conjuga con colesterol como se indica en la **Tabla 4**, u otra entidad lipofílica, tal como, *p. ej.*, la descrita en la **Figura 1**. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 4**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos sustancialmente complementaria a la cadena no codificante, y en donde la cadena codificante del agente de ARNip se conjuga con una entidad lipofílica como se indica en la **Tabla 4**, u otra entidad lipofílica, tal como, *p. ej.*, la descrita en la **Figura 1**. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un agente de ARNip que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante que forman una región bicatenaria, en donde la cadena no codificante comprende la secuencia de nucleótidos de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de cadena no codificante en la **Tabla 4**, y la cadena codificante comprende una secuencia de nucleótidos completamente complementaria a la cadena no codificante, y en donde la cadena

codificante del agente de ARNip se conjuga con una entidad lipofílica como se indica en la **Tabla 4**, u otra entidad lipofílica, tal como, *p. ej.*, la descrita en la **Figura 1**.

En modalidades específicas, un agente de ARNip descrito en la presente comprende la cadena codificante y la cadena no codificante de una nombrada en la **Tabla 1, 2, 3, o 4**. En modalidades específicas, un agente de ARNip descrito en la presente comprende una cadena codificante y una cadena no codificante correspondiente a la cadena codificante y la cadena no codificante de una cualquiera de US14, US28, US58, US183, o US199 en la **Tabla 1**. En modalidades específicas, un agente de ARNip descrito en la presente comprende la cadena codificante y la cadena no codificante de una cualquiera de S14, S28, S58, S183, o S199 en la **Tabla 2**. En modalidades específicas, un agente de ARNip descrito en la presente comprende la cadena no codificante y la cadena codificante de una nombrada en las **Tablas 3 o 4**. En algunas modalidades, la cadena codificante del agente de ARNip se conjuga con una entidad lipofílica descrita en la presente (*p. ej.*, **la Figura 1**). En una modalidad específica, un agente de ARNip se describe en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*.

En algunas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente comprende además un grupo no nucleótido, tal como un ligando (*p. ej.*, un ligando de direccionamiento). El grupo no nucleótido, tal como un ligando (*p. ej.*, un ligando de direccionamiento) puede conjugarse directamente o directamente con la cadena no codificante o cadena codificante del agente de ARNip. El grupo no nucleótido, tal como un ligando (*p. ej.*, un ligando diana) reemplaza uno o más nucleótidos en una posición interna de la región bicatenaria de un agente de ARNip descrito en la presente. En ciertas modalidades, el grupo no nucleótido, tal como un ligando (*p. ej.*, un ligando de

direccionamiento) se conjuga con una cadena del agente de ARNip a través de un enlazador o portador (*p. ej.*, un vehículo de suministro). En una modalidad específica, el grupo no nucleótido, tal como un ligando (*p. ej.*, un ligando de direccionamiento) es uno descrito en la sección **Entidades ligadas a la secuencia de nucleótidos**, *más abajo*.

5

Modificaciones químicas a nucleótidos

En modalidades específicas, un agente de ARNip descrito en la presente comprende una o más modificaciones de nucleótidos. Las modificaciones de nucleótidos incluyen, por ejemplo, modificaciones de extremo, *p. ej.*, modificaciones del extremo 5' (*p. ej.*, fosforilación, conjugación, enlaces invertidos) o modificaciones de extremo 3' (*p. ej.*, conjugación, nucleótidos de ADN, enlaces invertidos, etc.); modificaciones de bases, *p. ej.*, sustitución por bases estabilizadoras, bases desestabilizadoras o bases que se emparejan con un repertorio ampliado de parejas, eliminación de bases (nucleótidos abásicos) o bases conjugadas; modificaciones del azúcar (*p. ej.*, en la posición 2' o 4') o sustitución del azúcar; o modificaciones de cadena principal, incluida la modificación o sustitución de los enlaces fosfodiéster. En algunas modalidades, un agente de ARNip comprende al menos una modificación seleccionada del grupo que consiste en enlace internucleósido modificado, nucleobase modificada, azúcar modificado y cualquier combinación de estos. Sin limitarse a, tal modificación puede estar presente en cualquier entidad del agente de ARNip (*p. ej.*, en la cadena codificante, la cadena no codificante, o ambas cadenas).

20

En algunas modalidades, un agente de ARNip comprende una o más modificaciones de azúcar modificadas, tales como una o más entidades de azúcar

sustituidos. En algunas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente incluye uno de los siguientes en la posición 2': H; F; o OCH_3 (OMe).

En algunas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente incluye uno o más ácidos nucleicos glicol (GNA). Típicamente, GNA es un análogo de
5 ácido nucleico acíclico, en donde sus unidades de glicol repetidas están unidas por enlaces fosfodiéster, que difieren de la composición de cadena principal de azúcar ribosa-fosfodiéster del ARN.

En ciertas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente incluye una o más modificaciones terminales, por ejemplo, fosforilación de 5'-terminal,
10 conjugación o enlaces invertidos. En algunas modalidades, las modificaciones terminales incluyen un fosfato 5', por ejemplo, un fosfato 5'-terminal en la cadena no codificante de un agente de ARNip.

En algunas modalidades, un agente de ARNip incluye una cadena codificante y/o una cadena no codificante con un nucleótido abásico invertido. En una
15 modalidad, la cadena codificante contiene un nucleótido abásico invertido en el extremo 3'. En otra modalidad, la cadena codificante contiene un nucleótido abásico invertido en el extremo 5'. En algunas modalidades, la cadena codificante contiene un nucleótido abásico invertido en el extremo 5' y 3'.

En algunas modalidades, un agente de ARNip comprende un imitador de
20 fosfato o fosfato en el extremo 5' de la cadena no codificante. En una modalidad, el imitador de fosfato es un 5'-vinilfosfonato (VP).

En algunas modalidades, un agente de ARNip comprende uno o más nucleótidos modificados. En modalidades específicas, los nucleótidos modificados se

seleccionan del grupo que consiste en un nucleótido modificado 2'O-metilo, un desoxinucleótido, un nucleótido modificado 2'-fluoro, una 2'-O-metil-uridina, un nucleótido modificado 3'-O-metilo, un nucleótido modificado 3'-O-metilo con fosfato enlazado 2'-5', un nucleótido abásico invertido, un nucleótido que comprende ácido nucleico S-glicol (GNA), un nucleótido desbloqueado, un 5'-vinilfosfonato-2'-O-metil-uridina, un nucleótido modificado cis-ciclobutilfosfonato, un nucleótido modificado 5'-cis-ciclobutilfosfonato-2'-O-metilo, un nucleótido modificado (L)- α -treofuranosilo, y combinaciones de estos. En modalidades específicas, los nucleótidos modificados se seleccionan del grupo que consiste en un nucleótido modificado 2'O-metilo, un desoxinucleótido, un nucleótido modificado 2'-fluoro, un nucleótido abásico invertido, un nucleótido que comprende GNA, un nucleótido desbloqueado, un fosfonato de vinilo, y combinaciones de estos.

En algunas modalidades, un agente de ARNip comprende uno o más enlaces internucleósidos modificados (es decir, una cadena principal de ARN modificada). Los enlaces internucleósidos modificados incluyen, por ejemplo, fosforotioatos (*p. ej.*, fosforomonotioatos). También se incluyen diversas sales, sales mixtas y formas de ácido libre. En algunas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente está en una forma de ácido libre. En otras modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente está en una forma de sal. En una modalidad, un agente de ARNip descrito en la presente está en una forma de sal sódica. En ciertas modalidades, cuando un agente de ARNip descrito en la presente está en la forma de sal, los cationes de la sal (*p. ej.*, cationes de sodio) están presentes en el agente como contrarios para sustancialmente todos los grupos electronegativos (*p. ej.*, grupos fosfodiéster y/o fosforotioato) presentes en el agente. En algunas modalidades, el contraión es un contraión condensado. En

modalidades específicas, el contraión es un catión de sodio condensado. En algunas modalidades, el contraión condensado está hidratado. En modalidades específicas, el contraión condensado es un catión de sodio hidratado. Los agentes en los que sustancialmente todos los enlaces fosfodiéster y/o fosforotioato tienen un contraión

5 incluyen no más de 5, 4, 3, 2 o 1 enlaces fosfodiéster y/o fosforotioato sin un contraión. En otras palabras, el potencial electronegativo del agente de ARNip se neutraliza o neutraliza sustancialmente por condensación de contraión alrededor del ARNip. En algunas modalidades, cuando un agente de ARNip descrito en la presente está en la forma de sal sódica, los iones de sodio están presentes alrededor del agente como contraiones para

10 sustancialmente todos los grupos fosfodiéster y/o fosforotioato presentes en el agente.

El grupo fosfato de un enlace fosfodiéster internucleósido puede modificarse reemplazando uno de los oxígenos con un sustituyente diferente. Un resultado de esta modificación puede ser una mayor resistencia del oligonucleótido a la descomposición nucleolítica. Otro resultado de esta modificación puede ser una mayor estabilidad del ARN

15 monocatenario hibridado (ssRNA, por sus siglas en inglés) en el agente ARNip. Un ejemplo de un grupo fosfato modificado incluye fosforotioatos (*p. ej.*, fosforomonotioatos).

En algunas modalidades, un agente de ARNip comprende un mimético de ARN, en el que tanto el azúcar como el enlace internucleósido, *es decir*, la cadena principal, de las unidades nucleotídicas se reemplazan con grupos alternativos. En

20 modalidades específicas, las unidades base se mantienen para la hibridación con una secuencia diana apropiada.

Un agente de ARNip descrito en la presente puede contener uno o más centros asimétricos y así dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras

configuraciones estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S), tal como para anómeros de azúcar, o como (D) o (L) tal como para aminoácidos. En un agente de ARNip proporcionado en la presente se incluyen todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras.

5

Entidades ligadas a la secuencia de nucleótidos

En algunas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente se conjuga con uno o más grupos no nucleótidos. El grupo no nucleótido puede, *p. ej.*, mejorar el direccionamiento, el suministro o la unión del agente de ARNip. El grupo no nucleótido puede enlazarse covalentemente con el extremo 3', el extremo 5'. y/o internamente a la cadena codificante o a la cadena no codificante del agente de ARNip. El grupo no nucleótido puede enlazarse covalentemente al extremo 3', extremo 5', tanto al extremo 3' como al extremo 5', internamente, tanto al extremo 3' como internamente, tanto el extremo 5' como internamente, o al extremo 3', al extremo 5', e internamente de la cadena codificante y/o la cadena no codificante del agente ARNip. En algunas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente contiene un grupo no nucleótidos unido al extremo 3', extremo 5', tanto el extremo 3' como el extremo 5', internamente, tanto el extremo 3' como internamente, tanto el extremo 5' como internamente, o en el extremo 3', el extremo 5' e internamente de la cadena codificante.

En algunas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente contiene un grupo no nucleótido enlazado al extremo 5' de la cadena codificante. En algunas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente contiene un grupo no nucleótido enlazado al extremo 3' de la cadena codificante. En ciertas modalidades, un agente de ARNip

descrito en la presente contiene un grupo no nucleótido enlazado a la cadena codificante internamente. Un grupo no nucleótido puede estar enlazado directamente o indirectamente con el agente de ARNip a través de un grupo enlazador/de enlace.

En algunas modalidades, un agente de ARNip se enlaza a una o más entidades lipofílicas, tales como, *p. ej.*, una entidad de colesterol (*p. ej.*, CHOL4 mostrado en la **Figura 1**). En modalidades específicas, una entidad lipofílica que se enlaza a un agente de ARNip comprende uno o más de los siguientes compuestos representados en la **Figura 1**, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este: L1 (también denominado en la presente “J2-CONC16”), L2 (también denominado en la presente “J2-C3NC16”), L3 (también denominado en la presente “J2-NCOOC16”), L4 (también denominado en la presente “J2-C2OC16”) y/o L5 (también denominado en la presente “J2-C15Ada”). En modalidades específicas, una entidad lipofílica se selecciona de uno o más de los siguientes: L1, L2, L3, L4, y L5 (*ver la Figura 1*). En modalidades específicas, una entidad lipofílica comprende CHOL4. En una modalidad específica, una entidad lipofílica, tal como se describe en la sección **EJEMPLOS**, se conjuga con la cadena codificante de un agente de ARNip de la manera descrita en la sección **EJEMPLOS**. En algunas modalidades, una entidad lipofílica que se enlaza a un agente de ARNip comprende uno o más de los siguientes compuestos representados en la **Figura 1**: **L1, L2, L3, L4, L5 y/o CHOL4 en la Figura 1**. En algunas modalidades, la entidad lipídica se enlaza al extremo 3', extremo 5' y/o internamente a la cadena codificante.

En una modalidad, la cadena codificante de un agente de ARNip se conjuga, directa o indirectamente, con una entidad lipofílica en el extremo 5'. En una

modalidad, el primer nucleótido en el extremo 5' de la cadena codificante se conecta a una entidad lipídica. En una modalidad, la cadena codificante de un agente de ARNip se conjuga, directa o indirectamente, a una entidad lipofílica internamente.

En una modalidad, la cadena codificante se conjuga, directamente o indirectamente, con una entidad lipídica en el extremo 3'. En una modalidad, el primer nucleótido en el extremo 3' de la cadena codificante se conecta a una entidad lipídica. En una modalidad, el primer nucleótido en el extremo 3' de la cadena codificante se conecta a una entidad lipofílica a través de un enlazador. En una modalidad, el enlazador es un enlazador de nucleótido de la longitud de 1, 2, 3, 4, o 5 nucleótidos. En una modalidad, el enlazador de nucleótido es dTdT. En una modalidad, el enlazador es un InvAb.

En una modalidad, la cadena codificante se conjuga, directamente o indirectamente, con una entidad lipídica en el extremo 5', y la cadena codificante también se conjuga, directamente o indirectamente, con una entidad lipídica en el extremo 3', cada uno de los cuales es como se describe en la presente y en otra parte. La entidad lipídica en el extremo 5' y el extremo 3' puede ser igual o diferente.

En una modalidad, la cadena codificante se conjuga, directamente o indirectamente, con una entidad lipídica en el extremo 5', en el extremo 3', y/o internamente. Las entidades lipídicas en el extremo 5', el extremo 3', y/o internamente pueden ser iguales o diferentes.

En algunas modalidades, un grupo de enlace se conjuga con el agente de ARNip. El grupo de enlace facilita el enlace covalente del agente con un ligando de direccionamiento o un polímero de suministro o vehículo de suministro. El grupo de enlace puede enlazarse al extremo 3', al extremo 5' y/o internamente de la cadena

codificante del agente de ARNip. En algunas modalidades, el grupo de enlace se
 enlaza con la cadena codificante del agente de ARNip. En algunas modalidades, el
 grupo de enlace se conjuga con el extremo 5', el extremo 3' y/o internamente con la
 cadena codificante de un agente de ARNip. En algunas modalidades, un grupo de
 5 enlace se conjuga con el extremo 5' de la cadena codificante de un agente de ARNip.
 En algunas modalidades, un grupo de enlace se conjuga con el extremo 3' de la
 cadena codificante de un agente de ARNip. En algunas modalidades, un grupo de
 enlace se conjuga internamente con la cadena codificante de un agente de ARNip.

Típicamente, un enlazador o grupo de enlace es una conexión entre dos
 10 átomos que enlazan un grupo químico (tal como un agente de ARNip) o segmento de
 interés con otro grupo químico (tal como un grupo de direccionamiento o polímero de
 suministro) o segmento de interés por medio de uno o más enlaces covalentes. Un
 enlace lábil contiene una ligadura lábil. Un enlace puede incluir, opcionalmente, un
 espaciador que aumente la distancia entre los dos átomos unidos. Un espaciador
 15 puede añadir, además, flexibilidad y/o longitud al enlace.

Cualquiera de las secuencias de nucleótidos del agente de ARNip
 enumeradas en la **Tabla 1, 2, 3, o 4**, ya sea modificada o no modificada, puede
 contener un extremo 3', un extremo 5' y/o un ligando de direccionamiento interno y/o un
 grupo de enlace. Cualquiera de los dúplex del agente de ARNip enumerados en la
 20 **Tabla 1, 2, 3, o 4**, ya sea modificado o no modificado, puede comprender además un
 ligando de direccionamiento y/o grupo de enlace, y el ligando de direccionamiento o
 grupo de enlace puede unirse al extremo 3', extremo 5' y/o internamente a la cadena
 codificante o a la cadena no codificante del dúplex del agente de ARNip.

Síntesis de agentes de ARNip

Un agente de ARNip puede sintetizarse mediante métodos estándar conocidos en la técnica, tales como los descritos en “Current protocols in nucleic acid chemistry,” Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, 5 que se incorpora en la presente como referencia, o se describe en la presente (*p. ej.*, en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*). Por ejemplo, un agente de ARNip puede prepararse usando un procedimiento de dos etapas. Primero, las cadenas individuales del agente de ARNip se preparan por separado. Entonces, las cadenas del 10 componente se recocen. Las cadenas individuales del agente de ARNip se pueden preparar usando síntesis orgánica en fase de solución o en fase sólida o ambas. La síntesis orgánica ofrece la ventaja de que las cadenas de oligonucleótidos que comprenden nucleótidos no naturales o modificados pueden prepararse fácilmente. Similarmente, los oligonucleótidos monocatenarios pueden prepararse usando síntesis 15 orgánica en fase de solución o en fase sólida o ambas. El equipo para tal síntesis es vendido por varios vendedores incluyendo, por ejemplo, Applied Biosystems® (Foster City, Calif.). En algunas modalidades, un(os) oligonucleótido(s) de un agente de ARNip descrito en la presente se sintetiza(n) de manera que contenga un grupo reactivo, tal como un grupo amina, en el extremo 5', extremo 3' y/o internamente. Tal grupo reactivo 20 puede usarse para unir posteriormente un ligando (*p. ej.*, ligando de direccionamiento) usando métodos típicos en la técnica. En algunas modalidades, un(os) oligonucleótido(s) de un agente de ARNip se sintetiza(n) con un grupo de enlace. Este grupo de enlace puede usarse para conjugar un grupo no nucleótido (*p. ej.*, una entidad

lipofílica, un ligando o grupo de suministro) con el agente de ARNip. En algunas modalidades, un(os) oligonucleótido(s) de un agente de ARNip se sintetiza(n) mediante un sintetizador automatizado usando fosforamiditas (*p. ej.*, fosforamiditas estándar y fosforamiditas no estándar, que están disponibles comercialmente). En una modalidad

5 específica, se produce un agente de ARNip usando un método descrito en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*. En otra modalidad específica, se usa un método descrito en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*, para producir un agente de ARNip descrito en la presente, incluido uno conjugado con un grupo no nucleótido, tal como se describe en la sección **Entidades ligadas a la secuencia de nucleótidos**, *más arriba*.

10

Vehículos de suministro

En algunas modalidades, un vehículo de suministro puede usarse para suministrar un agente de ARNip descrito en la presente a una célula o tejido.

15 **Composiciones**

En un aspecto, se proporcionan en la presente composiciones que comprenden un agente de ARNip descrito en la presente (*p. ej.*, en la sección **Secuencia de nucleótidos**, *más arriba*, o en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*). La composición puede comprender además un portador tal como solución salina

20 fisiológica, y/o uno o más excipientes que incluyen, pero no se limitan a, un regulador, un surfactante, un agente estabilizante y un conservante.

Usos de agentes de ARNip

Los agentes de ARNip y las composiciones de la invención pueden usarse para inhibir la expresión de un gen SNCA, *p. ej.*, un gen SNCA humano. Como se muestra en los **EJEMPLOS**, los agentes de ARNip inhiben la expresión del gen

5 SNCA. Los agentes de ARNip y las composiciones de la invención también pueden usarse para inhibir o reducir los niveles de α -sinucleína. Como se muestra en los **EJEMPLOS**, los agentes de ARNip inhiben los niveles de α -sinucleína. En la presente descripción, se describen en la presente ciertos ensayos y métodos para medir los niveles de α -sinucleína de SNCA. Se conocen en la técnica otros ensayos para medir
10 los niveles de expresión de SNCA y para medir los niveles de α -sinucleína.

La inhibición de la expresión del gen SNCA y/o la inhibición de los niveles de α -sinucleína es útil para estudiar enfermedades neurodegenerativas. Los niveles de α -sinucleína es útil para estudiar enfermedades neurodegenerativas. Los niveles de α -sinucleína se han asociado con enfermedades tales como PD, DLB, PAF, y MSA. Los ARNip de la invención pueden usarse para estudiar cómo los niveles de
15 inhibición de la expresión el gen SNCA afectan los niveles de α -sinucleína. Los ARNip de la invención pueden usarse en modelos animales para estudiar cómo los niveles de inhibición de la expresión el gen SNCA afectan los niveles de α -sinucleína. Los ARNip de la invención pueden usarse para estudiar cómo los niveles de expresión el gen SNCA y/o niveles de α -sinucleína afectan uno o más síntomas de las
20 enfermedades neurodegenerativas tales como PD, DLB, PAF, y MSA.

En un aspecto, en la presente se proporciona un método para inhibir la expresión de un gen SNCA (*p. ej.*, gen SNCA humano) en una célula, que comprende poner en contacto una célula con un agente de ARNip descrito en la presente o una

composición que comprende un agente de ARNip descrito en la presente. En una modalidad específica, en la presente se proporciona un método para inhibir la expresión de un gen SNCA (*p. ej.*, gen SNCA humano) en una población de células, que comprende poner en contacto una población de células con un agente de ARNip descrito en la presente. El contacto entre célula(s) y un agente de ARNip descrito en la presente puede ser directo o indirecto. Por ejemplo, la(s) célula(s) puede(n) ponerse(n) en contacto físico con el agente ARNip, o la(s) célula(s) puede(n) ponerse(n) en una situación que permita o provoque que posteriormente entre en contacto con el agente de ARNip.

La expresión de un gen SNCA (*p. ej.*, gen SNCA humano) puede medirse directa o indirectamente. Por ejemplo, pueden medirse los niveles de ARN de SNCA (*p. ej.*, niveles de pre-ARNm, niveles de ARNm, o ambos), los niveles de una proteína codificada por un gen SNCA, una(s) función(es) de la proteína codificada por un gen SNCA, o una combinación de estos. Alternativamente, o además, se puede medir la expresión de genes cuya expresión se ve afectada indirectamente o directamente por la expresión de un gen SNCA, una función de una proteína, que se ve afectada indirectamente o directamente por la expresión del gen SNCA, o una combinación de estos. *Ver, p. ej.*, la sección **Ensayos biológicos**, *más abajo*, para conocer las formas que pueden usarse para medir la expresión de un gen SNCA directa o indirectamente.

Ensayos biológicos

Los ensayos biológicos conocidos por un experto en la técnica o descritos en la presente (*p. ej.*, en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*) pueden usarse para evaluar la capacidad de un agente de ARNip descrito en la presente para inhibir la

expresión del gen SNCA, la especificidad de un agente de ARNip descrito en la presente, los efectos no diana de un agente de ARNip descritos en la presente, la toxicidad de un agente de ARNip descrito en la presente, la localización de un agente de ARNip para tejidos específicos, la farmacocinética de un agente de ARNip y la
5 inmunogenicidad de un agente de ARNip descrito en la presente.

En algunas modalidades, la expresión el gen SNCA se mide a nivel de ARN o proteína. El nivel de expresión del gen SNCA puede evaluarse mediante cualquier método conocido en la técnica para medir ARN. En ciertas modalidades, el ARN puede aislarse de muestras mediante métodos de extracción de ARN, por ejemplo, extracción
10 orgánica, columna de espín basada en membrana y tecnología de partículas paramagnéticas. En ciertas modalidades, los niveles de ARN de SNCA pueden medirse mediante espectroscopia UV, hibridación in situ, hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés), transferencia de tipo Northern, micromatriz, RT-PCR, qPCR, cuantificación basada en tintes fluorescentes, y electroforesis en gel. Los niveles de
15 expresión de la proteína SNCA pueden medirse mediante cualquier método conocido en la técnica para caracterizar proteínas. En ciertas modalidades, la proteína SNCA puede purificarse mediante precipitación salina, diálisis y cromatografía (*p. ej.*, filtración en gel, intercambio iónico, purificación por afinidad). En ciertas modalidades, las muestras crudas que contienen proteína SNCA o proteína SNCA purificada pueden
20 caracterizarse por absorbancia y espectroscopía UV, electroforesis, electroforesis capilar, cromatografía (*p. ej.*, filtración en gel, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés), cromatografía de capa fina (TLC, por sus siglas en inglés), cromatografía de hiperdifusión), espectrometría de masas. En ciertas

modalidades, las muestras crudas que contienen proteína SNCA o proteína SNCA purificada pueden caracterizarse por citometría de flujo, inmunodifusión, inmunolectroforesis, transferencia western, inmunoblot, radioinmunoensayo (RIA, por sus siglas en inglés), ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), ensayos 5 inmunofluorescentes, ensayos de electroquimioluminiscencia y lo similar. En algunas modalidades, la función de la proteína codificada por el gen SNCA puede evaluarse para medir la expresión del gen. Por ejemplo, puede evaluarse la formación de oligómeros, protofibrillas y fibrillas insolubles de α -sinucleína. Las células en contacto *in vitro* o *ex vivo* con un agente de ARNip pueden evaluarse para la expresión del gen.

10 En algunas modalidades, una función(es) de la proteína α -sinucleína codificada por el gen SNCA se evalúa usando un ensayo conocido por un experto en la técnica. Se han propuesto múltiples funciones para α -sinucleína normal siendo la más establecida la estabilización de microtúbulos.

En algunas modalidades, el nivel de expresión el gen SNCA puede 15 evaluarse usando medición indirecta que incluye la expresión de ciertos genes, ensayos funcionales de proteínas corriente abajo y ensayos indicadores. En algunas modalidades, la expresión del gen SNCA puede evaluarse detectando la expresión de una proteína regulada por la expresión del gen SNCA. En ciertas modalidades, la expresión del gen SNCA puede evaluarse detectando la función de una proteína 20 regulada por la expresión del gen SNCA. En algunas modalidades, se puede introducir un gen indicador para facilitar la indicación de la expresión diana. Por ejemplo, un gen indicador regulado por una proteína corriente abajo de la proteína codificada por el gen SNCA puede indicar el nivel de expresión del gen SNCA. Los genes indicadores

pueden incluir, etiqueta FLAG, proteína de fluorescencia verde (GFP, por sus siglas en inglés), el gen cloranfenicol acetiltransferasa (cat) de Tn9 de *E. coli*, el gen de luciferasa (luc) de luciérnaga *Photinus pyralis* y β -glucuronidasa (GUC). Las proteínas fácilmente detectables codificadas por el gen indicador indican el nivel de expresión del gen SNCA. Los ensayos indicadores pueden incluir ensayos basados en fluorescencia, por ejemplo, espectroscopia de fluorescencia, ensayos inmunitarios de fluorescencia, citometría de flujo, espectrometría de fluorescencia, y ELISA.

En algunas modalidades, la especificidad de un agente de ARNip puede analizarse por el efecto generado por los genes inhibidos a los que se dirige o por los genes no diana que se ven afectados. El efecto incluye la inhibición de la expresión el gen SNCA, en donde el agente de ARNip muestra su potencia en una concentración inhibitoria media máxima, es decir, IC₅₀. Los agentes de ARNip candidatos se seleccionan usando el valor IC₅₀ en términos de efectividad. En algunas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente tiene un IC₅₀ de 6 nM A 5000 nM, o 10 nM a 1000 nM, en neuronas (*p. ej.*, neuronas iPSC humanas). En ciertas modalidades, la especificidad de los agentes de ARNip se prueba usando un control negativo, en donde se puede usar una secuencia aleatorizada o mezclada. El agente de ARNip que no afecta a la diana negativa puede calificarse como específico. En ciertas modalidades, la especificidad de los agentes de ARNip se prueba usando un único gen diana. Diferentes agentes de ARNip al mismo gen con eficacia inhibidora de genes comparable deberían inducir cambios similares en los perfiles de expresión génica o fenotipos. Cualquier cambio inducido por un agente de ARNip y no por otro(s) puede atribuirse a efectos no diana o no especificidad. En ciertas modalidades, la

especificidad de los agentes de ARNip se prueba usando titulación. El efecto no específico se mitiga cuando se usan agentes de ARNip a concentraciones más bajas. El agente de ARNip que muestra una concentración efectiva más baja puede tener una especificidad más alta. En ciertas modalidades, la especificidad de los agentes de ARNip se prueba monitoreando tanto los niveles de ARN como de proteína. Por ejemplo, la reducción del gen del ARN vista sin una reducción correspondiente en los niveles de proteínas indica que la rotación de proteínas es lenta. El agente de ARNip que se está investigando puede tener efectos no diana. En algunas modalidades, se puede usar un ensayo de transcripción para evaluar los efectos no diana.

En algunas modalidades, el método de transferencia de energía por resonancia de Förster (FRET, por sus siglas en inglés) basado en electroforesis en gel de agarosa es evaluar la estabilidad de un agente de ARNip descrito en una muestra o fluido biológico, tal como, *p. ej.*, una muestra de suero o líquido cefalorraquídeo. Ver, *p. ej.*, Tuttolomondo and Ditzel (2021) para una descripción de tal ensayo. En algunas modalidades, tal ensayo también se usa para evaluar la interacción del agente de ARNip descrito en la presente con proteínas y enzimas séricas. En ciertas modalidades, se usa un ensayo de desplazamiento de gel de agarosa para evaluar la estabilidad de un agente de ARNip descrito en la presente en una muestra o fluido biológico, tal como, *p. ej.*, una muestra de suero o líquido cefalorraquídeo.

En algunas modalidades, la estabilidad de un agente de ARNip puede investigarse bajo una variedad de condiciones, incluidas temperatura y degradación de RNasa en fluidos biológicos. En algunas modalidades, la temperatura de fusión térmica de un agente de ARNip se mide con concentraciones equimolares de ambas cadenas

monitoreando A_{260} con temperatura creciente (*p. ej.*, 1 °C/min). T_m se mide como el máximo de la primera derivada de la curva de fusión (A_{260} vs. T) de dúplex prehibridados. Un ARN no modificado estable puede tener una T_m que varía de 40 °C a 60 °C en términos de estabilidad térmica. Un ARN modificado puede estabilizarse o

5 desestabilizarse en ~ 10 °C. En algunas modalidades, la estabilidad de un agente de ARNip hacia la degradación de la RNasa se determina incubando con diferentes fluidos biológicos. Por ejemplo, la estabilidad del suero se puede determinar incubando con suero fetal bovino o suero humano a 37 °C durante varios períodos de tiempo de hasta 48 horas. El ARN en las muestras se puede examinar mediante transferencia de tipo

10 Northern, hibridación *in situ*, qPCR, y cualquier método de detección de ARN conocido en la técnica. Se puede probar la actividad del agente de ARNip. Un agente de ARNip estable puede mostrar una degradación menor a 37 °C durante 24 horas. En algunas modalidades, un agente de ARNip se muestra suficientemente estable durante al menos 2 horas. En otras modalidades, puede probarse la estabilidad de un agente de

15 ARNip expuesto a, pero no se limita a, la piel, salvia, cremas tópicas o nanopartículas.

En modalidades específicas, la estabilidad de los agentes de ARNip descritos en la presente en homogeneizado de cerebro de ratón, lisosomas de hígado humano y tritosomas de hígado de rata se evalúa como se describe en la sección

EJEMPLOS, *más abajo*.

20 En algunas modalidades, se investiga la toxicidad de un agente de ARNip para modelos basados en células *in vitro* o *ex vivo*. En ciertas modalidades, la toxicidad se evalúa por el grado en que el agente de ARNip puede causar daño a una célula. El daño puede ser necrosis (muerte celular incontrolada), apoptosis (muerte

celular programada), autofagia, o dejar de crecer y dividirse activamente para disminuir la proliferación celular. En cierta modalidad, se realizan ensayos de citotoxicidad para medir la capacidad del agente de ARNip para causar daño celular o muerte celular. Por ejemplo, la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) y glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) se pueden usar como biomarcadores para el daño de la membrana plasmática celular. En otra modalidad, la viabilidad celular bajo el tratamiento del agente de ARNip puede detectarse mediante diversos mecanismos, por ejemplo, integridad de membrana, actividad enzimática, o actividad metabólica.

En algunas modalidades, los ensayos de hibridación *in situ* de ARN pueden usarse para obtener imágenes de un agente de ARNip y para evaluar la inhibición de la expresión del gen SNCA en muestras de tejidos de un sujeto. Se puede usar RNAScope®, *p. ej.*, para ensayos de hibridación *in situ* de ARN.

En algunas modalidades, un agente de ARNip descrito en la presente se usa para estudiar, por ejemplo, PD, DLB, PAF, y MSA en un modelo animal (*p. ej.*, un modelo de ratón). Los modelos animales se conocen en la técnica. En una modalidad específica, el modelo animal es uno descrito en la sección **EJEMPLOS**, *más abajo*.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Bioinformática y síntesis de ARNip

Bioinformática de ARNip de SNCA in silicio llega a ID

Un conjunto de ARNip dirigidos a la SNCA humano, ID de gen: 6622, se diseñaron usando todas las 9 variantes de transcripción de la sinucleína alfa del *Homo sapiens* (SNCA), incluidos los núms. de registro GenBank NM_000345.4,

NM_001146054.2, NM_001146055.2, NM_001375287.1, NM_007308.2,
 NM_001375285.1, NM_001375288.1, NM_001375286.1, NM_001375290.1.

Identificación de posibles ARNip candidatos a cribado dirigidos al ARNm de SNCA

5 *humano*

El enfoque bioinformático asume una estructura de ARNip canónica. Para los cálculos de especificidad se usaron las posiciones 2-18 (5'-3') de la cadena codificante y no codificante. Las posiciones 1-19 (5'-3') de la cadena no codificante se usaron para el análisis de reactividad cruzada y polimorfismo de un solo nucleótido humano (SNP).

10 Se evaluaron los siguientes parámetros:

- 15

 - Reactividad cruzada de especies para humanos, monos cynomolgus, monos rhesus, ratones y ratas: Análisis basado en un diseño de ARNip canónico usando 19 bases y 17 bases (sin considerar las posiciones 1 y 19) para la reactividad cruzada. El análisis incluyó coincidencia completa así como análisis de emparejamiento erróneo único.
 - Se analizó la reactividad cruzada para humanos, mono cynomolgus, mono rhesus, ratón y rata.
 - Especificidad predicha en humanos, monos rhesus, monos cynomolgus, ratones y ratas: Análisis de la cadena codificante y no codificante por separado.
- 20

 - Potencial coincidencia entre la región semilla de ARNip y las regiones de semilla de miARN conocidos.
 - Análisis de la base de datos de SNP humanos (NCBI-DB-SNP) para identificar ARNip dirigidos a regiones con SNP conocidos. La información

incluirá posiciones de SNP dentro de la secuencia diana así como frecuencia de alelo menor (MAF) en los casos en que los datos estén disponibles.

- Predicción de la actividad del ARNip basada en el diseño canónico de ARNip.

El procedimiento de bioinformática se describe más abajo.

- 5 ▪ Se crearon posibles ARNip a partir de secuencias de ARNm de SNCA humano (NM_000345.4).
- Se predijeron impactos fuera del objetivo de ARNip para humanos, monos rhesus, monos cynomolgus, ratones y ratas.
- Se asignó una puntuación de especificidad a cada cadena de ARNip.
- 10 ▪ Las cadenas de ARNip se analizaron para determinar la presencia de regiones de semillas de miARN humano, mono rhesus, perro, cerdo, ratón, rata, y conejo.
- Se asignaron categorías de especificidad a los ARNip (puntuación de especificidad combinada + análisis de semillas de miARN).
- Se calculó la reactividad cruzada de ARNip: para variantes de transcripción y
- 15 diferentes especies, para 19 mers y 17 mers (nucleótidos 2-18 de 19 mer) y para 19 mers y 17 mers con un único emparejamiento erróneo.
- Los SNP humanos se mapearon a sitios diana de ARNip en la transcripción de SNCA de núms. de registro NM_000345.4 y todas las 9 variantes de transcripción.
- Se predijo la actividad del ARNip y se asignó una puntuación a cada ARNip.

20 Con base en el procedimiento anterior, se seleccionaron 340 aciertos de secuencias humanas de SNCA de 4028 secuencias diana. La **Tabla 1** proporciona las secuencias de nucleótidos de cadena codificante y no codificante no modificadas de los ARNip US1 a US340 dirigidos al SNCA humano, ID de gen: 6622. La **Tabla 2**

proporciona secuencias de nucleótidos de cadena codificante y no codificante de los ARNip S1 a S340, que resultan de modificaciones químicas aplicadas a los ARNip US1 a US340, respectivamente. Tales modificaciones químicas incluyen 2'-fluoro (2'-F), 2'-O-metilo (2'-OMe) y fosforotioato.

5

Síntesis del dúplex de ARNip de SNCA

El ARNip de SNCA humano 340 se sintetizó y recoció como se describe a continuación. Brevemente, se sintetizaron oligonucleótidos monocatenarios codificantes y no codificantes a escala de 0,2 μ mol en un sintetizador Dr. Oligo 192 (Biolytic Lab
10 Performance) usando la química estándar de fosforamidita en fase sólida. Se usó vidrio de poro controlado (CPG, 500 Å) como soporte sólido cargado con primera base o UnyLinker™. Se usó 3 % de ácido de dicloroacético en diclorometano para la detritilación, y los nucleótidos modificados 2'-OMe y 2'-F se acoplaron mediante el uso de fosforamiditas correspondientes. El tiempo de acoplamiento para todas las
15 fosforamiditas fue de 6-8 minutos usando 5-etiltio-1H-tetrazol (ETT) como activador (0,25 M en acetonitrilo). Se generaron enlaces fosforotioato usando una solución 0,2 M de hidruro de xantano en piridina anhidra. El tiempo de oxidación fue de 3 minutos usando 0,02 M I₂ en tetrahidrofurano con 10 % de agua.

Después de la síntesis, el soporte sólido se transfirió a un vial de 1,5 ml. La
20 escisión y desprotección se realizaron usando 500 μ l de AMA (amoniacó concentrado/40 % de metilamina acuosa, v/v = 1:1). Después de la finalización de la escisión y desprotección, la muestra se filtró para retirar el soporte sólido y se lavó una vez con agua. La muestra se purificó usando una columna de intercambio iónico Source

15Q de 6 ml (Cytiva) en un Sistema Purificador AKTA equipado con automuestreador y colector de fracciones. Las fracciones fueron analizadas por LC-MS para confirmar la calidad. Las fracciones apropiadas se agruparon y desalaron usando Columnas CentriPure P10 (emp Biotech). Se analizaron muestras de cada secuencia mediante LC-
5 MS para confirmar la identidad, UV (260 nm) para cuantificación y cromatografía IP-RP para determinar la pureza. El recocido dúplex se realizó mezclando equimolar de cadenas codificantes y no codificantes. La solución final de la muestra dúplex se secó al vacío usando el evaporador GeneVac (SP Scientific). El control de calidad (QC) final son $\pm 0,05$ % de la masa calculada (por LC/MS) para la identidad de una cadena, > 85 % de
10 oligonucleótido de longitud completa (por HPLC) para pureza de una cadena, y > 90 % por HPLC no desnaturalización para pureza dúplex.

Conjugación de ARNip-lípido

Se sintetizó un subconjunto de los compuestos de ARNip con diferentes
15 conjugados de lípido novedosos y en diferentes posiciones (extremo 5'/3', o interno). Los lípidos se incorporaron a las cadenas codificantes mediante síntesis en columna y/o poscolumna. Para realizar la síntesis en columna, se modificó la entidad lipofílica en el correspondiente monómero de fosforamidita o CPG, seguido de la química de fosforamidita en fase sólida, como se describió anteriormente, para sintetizar la cadena
20 codificante con 5'/3' terminal y/o los conjugados lipídicos internos. Para la síntesis poscolumna los lípidos se introdujeron en fase de solución con sus correspondientes ésteres de N-hidroxisuccinimida y el enlazador amina anexado del nucleótido.

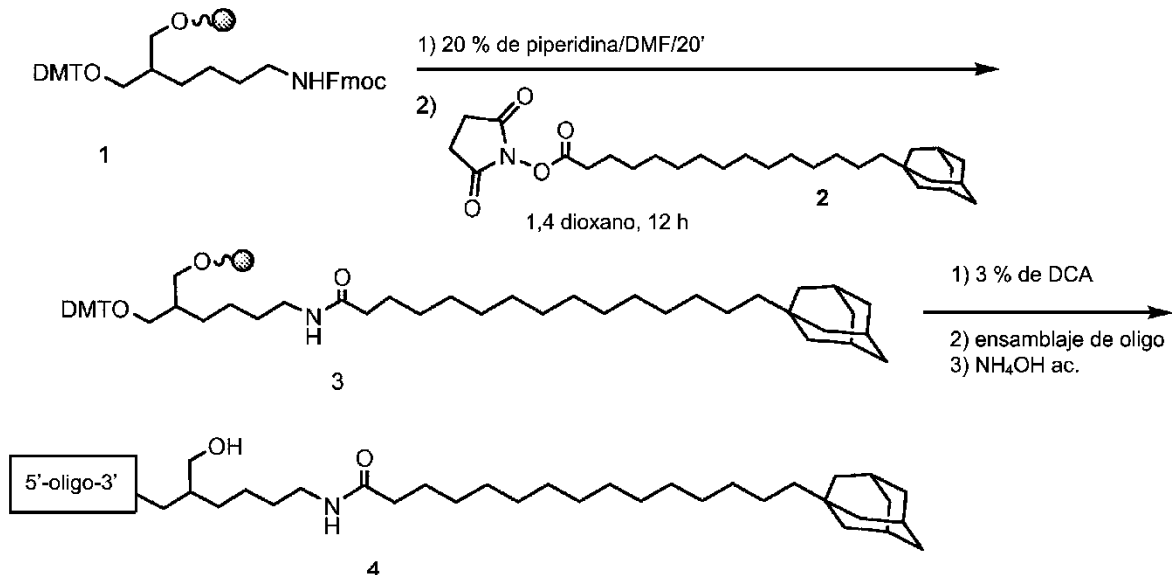
Los conjugados de ARNip con CHOL4 s se muestran en la **Tabla 3 (y en la Tabla 21)**. Los conjugados de ARNip conjugados con otras entidades lipofílicas se muestran en la **Tabla 4**.

5 *Síntesis en columna*

Por ejemplo, como se muestra en el **Esquema 1 a continuación**, la introducción en columna del compuesto **2** en el extremo 3' de la cadena codificante se realizó usando un modificador 3'-amino tal como 2-dimetoxitritiloximetil-6-fluorenilmetoxycarbonilamino-hexano-1-succinoyl)-alquilamino-CpG 1 de cadena larga.

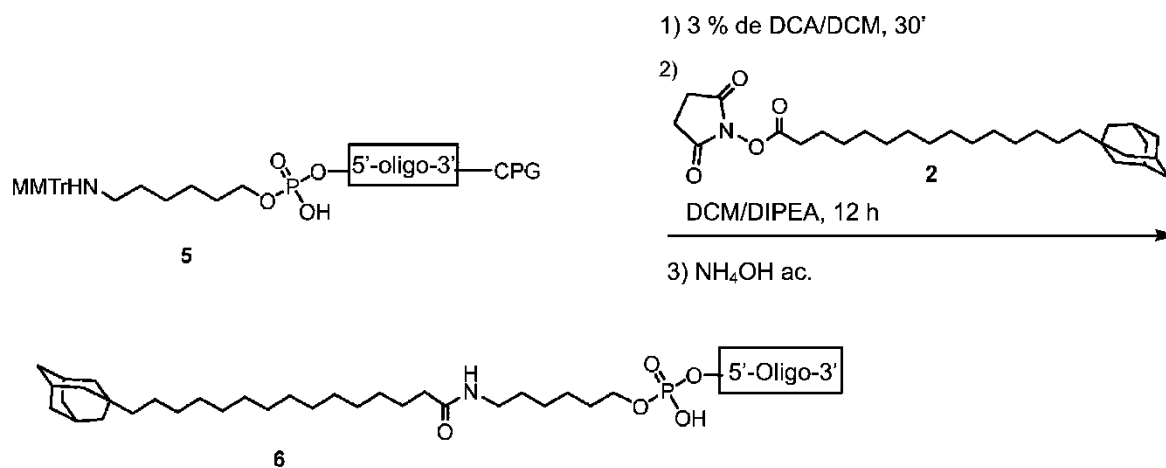
- 10 Después de la desprotección del grupo Fmoc con 20 % de piperidina en N,N-dimetilformamida (DMF), el CPG se lavó a fondo con DMF, cianuro de metilo (MeCN, acetonitrilo (ACN)), dietil éter, y se secó. Se añadió una solución de 80 µmol del compuesto **2** en 2 ml de 1,4-dioxano al CPG anterior seguido de 30 µl de diisopropiletilamina (DIPEA) y se agitó durante 12 horas para producir el compuesto 3. El
- 15 CPG se lavó con cloruro de metileno (DCM), MeCN y Et₂O. Se añadió una solución de 1 ml de CAP A y CAP B y se sacudió durante 30 minutos. El compuesto **3** se lavó con DCM, MeCN, Et₂O, y se secó y se usó para la síntesis de oligonucleótidos. Para sintetizar oligonucleótido conjugado con colesterol en el extremo 3', se usó 3'-colesteril-TEG CPG.

Esquema 1



La introducción del compuesto **2** en el extremo 5' de la cadena codificante se realizó usando un modificador 5'-amino tal como 6-(4-monometoxitritilamino)hexil-(2-cianoetil)- (N,N'-diisopropil)-fosforamidita. Después de la síntesis de la cadena codificante en el CPG siguiendo el procedimiento estándar, en la penúltima etapa el extremo 5' de la cadena codificante se acopló a 6-(4-monometoxitritilamino)hexil-(2-cianoetil)-(N,N'-diisopropil)-fosforamidita seguido del desbloqueo del grupo 4-monometoxitritilo con 3 % dicloroacetato de (DCA)/DCM durante 30 minutos. El CPG se lavó posteriormente con DCM, ACN y se acopló con el compuesto **2** durante 12 horas (**Esquema 2**), seguido de escisión y desprotección de la cadena.

Esquema 2

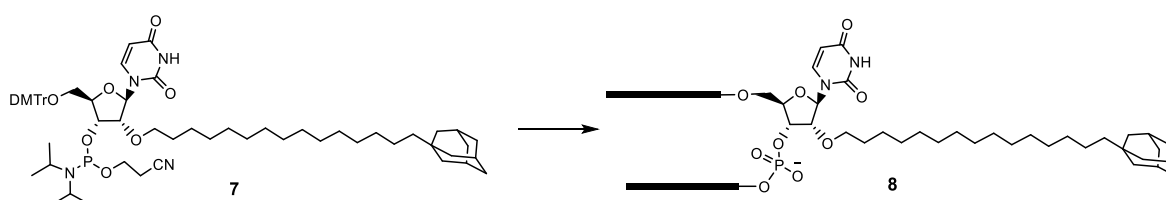


El lípido en la posición interna se introdujo durante la síntesis de la cadena

5 codificante con el correspondiente monómero de fosforamidita. Por ejemplo, el

Esquema 3 ilustra esto con el monómero **7** de fosforamidita basado en uridina.

Esquema 3



10

La síntesis, escisión y desprotección, los oligonucleótidos conjugados

lipídicos se purificaron mediante cromatografía de fase inversa o de intercambio

iónico. Los reguladores para fase inversa fueron acetato de sodio 0,05 M en 90/10 %

de agua/acetonitrilo (Regulador A) y acetonitrilo (Regulador B), y los reguladores para

15 intercambio iónico son fosfato de sodio 20 mM en 90/10 % de agua/acetonitrilo

(regulador A) y fosfato de sodio 20 mM en 90/10 % agua/acetonitrilo, 1,8 M de bromuro de sodio (regulador B). Las fracciones que contenían oligonucleótidos de longitud completa fueron agrupadas, desaladas, y los compuestos se analizaron mediante cromatografía líquida - espectrometría de masas (LC-MS).

5

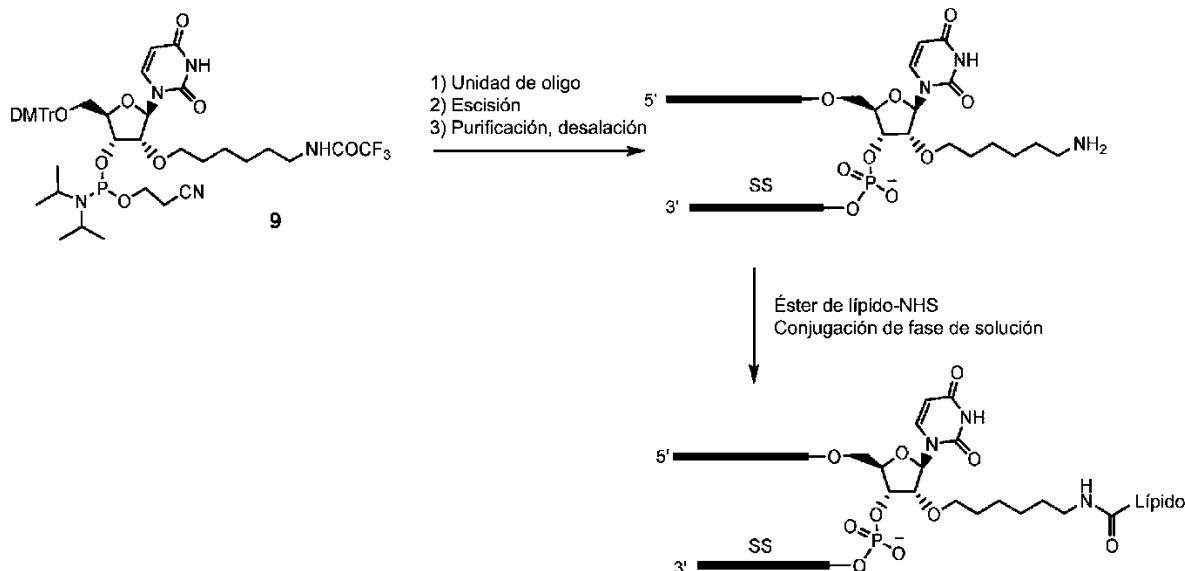
Síntesis poscolumna

Los lípidos se conjugaron en la posición terminal 5'/3' y en la posición interna de la cadena codificante en la fase de solución después de la purificación y desalación del oligonucleótido correspondiente.

10 Por ejemplo, la incorporación en la posición interna se llevó a cabo con monómero de fosforamidita derivatizado con un enlazador amina en la posición 2' del nucleótido respectivo. El **esquema 4** ilustra esto con el compuesto monómero de fosforamidita basado en uridina 9. Después de la incorporación del compuesto **9** en la posición interna y el proceso completo de síntesis, escisión y desprotección,

15 purificación y desalación, el oligonucleótido libre con la amina colgante se acopló con los ésteres lípido-NHS correspondientes en fase de solución.

Esquema 4



La conjugación en las posiciones terminal/interna se realizó con solución

- 5 0,15 mM de oligonucleótido desprotegido y desalado en solución 0,1M de NaHCO_3 (pH 8,4) con solución 1,5 mM del éster lípido-NHS correspondiente en DMF a 60 °C. A una solución (0,25 ml) de oligonucleótido se añadió una solución DMF de éster lípido-NHS (0,6 ml) y la mezcla resultante se calentó a 63 °C. El progreso se monitorizó mediante RP-HPLC (columna C-18, A: Solución de acetato de trietilamonio (TEAA) 50 mM, B: MeCN gradiente 5-100 % B a 30 °C). La reacción se completó >
- 10 90 % por lo general en menos de una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se purificó mediante fase inversa RP-HPLC (columna C-8 Xbridge Waters; A: 50 mM NaOAc, B: MeCN 5-100 % de gradiente B, a 60 °C). Los rendimientos aislados de oligonucleótidos conjugados lipídicos fueron 60-70 %. Después de la purificación,
- 15 los productos se desalaron y se recoció doble, como se describió anteriormente.

Ejemplo 2: cribado *in vitro* de ARNip de SNCA

Los cribados de los agentes de ARNip de SNCA S1 a S340 enumerados en la **Tabla 2** se realizaron en células de neuroblastoma humano con transfección siguiendo el protocolo que se describe a continuación. La **Tabla 5** muestra el ARNm de SNCA

5 restante en células de neuroblastoma humano después de la transfección de ARNip a concentración de 2 pM. Se seleccionó un conjunto de 25 ARNip para la evaluación de potencia en células de neuroblastoma humano con transfección; En la **Tabla 6** se resumen los valores IC_{50} y sus intervalos confidenciales de 95 % de los ARNip indicados.

10 **Métodos**

Cultivos celulares y transfecciones

Se cultivaron células Kelly de neuroblastoma humano (DSMZ) en RPMI 1640 (Sigma R0883) suplementado con 10 % de suero fetal bovino (FBS) (Biowest S1810-500), 2 mM de L-glutamina (Sigma G7513) y 50 µg/ml de gentamicina (Gibco 15750) a 37 °C en incubadora con 5 % de CO₂. Un día antes de la transfección, las células se dividieron usando 0,05 % de ácido tetraacético etilenodiamina (EDTA) (Gibco 25300) y se sembraron en placas a una densidad de 30.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Al día siguiente, las células se transfectaron con ARNip usando Reactivo de Transfección Lipofectamina RNAiMAX (Thermo Fisher Scientific 20 13778150) siguiendo el protocolo del fabricante. Previo al aislamiento del ARN, las células se cultivaron a 37 °C en incubadora en 5 % de CO₂ durante 72 horas.

Aislamiento de ARN total:

La extracción de ARN se realizó usando el kit RNeasy 96 (Qiagen) siguiendo el protocolo del fabricante. Brevemente, se añadieron 125 µl de regulador RLT a cada pocillo de la placa de 96 pocillo a las células de lisado con agitación orbital a 200 rpm durante 1 min, las placas celulares se transfirieron entonces a un congelador de -80 °C para su almacenamiento hasta el análisis. El día de la extracción del ARN, las placas celulares congeladas se descongelaron rápidamente en horno a 37 °C, e inmediatamente después de descongelar, se añadió un volumen igual de 125 µl de 70 % de etanol (V/V) a cada pocillo para mezclarlo con lisado RLT. La mezcla se transfirió posteriormente a los pocillos de la placa RNeasy 96 colocada encima del bloque de vacío QiaVac 96, y el ARN se enlazó a la membrana de la placa RNeasy 96 aplicando vacío hasta que se completó la transferencia de líquido. Se aplicaron etapas de lavado en serie incluyendo 1 vez regulador RW1 de 800 µl, 2 veces de regulador RPE de 800 µl a la placa RNeasy 96 usando vacío para eliminar el líquido. Después del último lavado, la placa RNeasy 96 se centrifugó a 5600 x g durante 3 min para eliminar el lípido residual. El ARN se eluyó usando 60 µl de agua libre de RNasa por centrifugación a 5600 x g durante 3 min a TA. La concentración de ARN se midió mediante Nanodrop 8000 (ThermoFisher). El ARN eluido se almacenó a -80 °C hasta el análisis.

Transcripción inversa y PCR en tiempo real:

El ARN se usó como plantilla para la transcripción inversa usando la transcripción inversa usando Kits de Transcripción Inversa de ADNc de Alta Capacidad (Applied Biosystems) siguiendo el protocolo de elaboración. Brevemente, se incubó una

reacción final de 20 µl de mezcla a 25 °C durante 10 min, seguida de transcripción inversa a 37 °C durante 2 horas e inactivación enzimática a 85 °C durante 5 min. Para la reacción qPCR, los ADNc transcritos de forma inversa se diluyeron 10 veces y se mezclaron con 2X PowerUp™ SYBR™ Green Mater Mix (ThermoFisher A25743) y cebadores qPCR 500 nM hasta un volumen final de reacción de 10 µl. Las ejecuciones de qPCR se realizaron con un instrumento QuantStudio™ 12K (Applied Biosystems™) usando el protocolo estándar de ciclado térmico. Se usaron múltiples cebadores validados para detectar ARNm de SNCA, y se usaron los cebadores de referencia dirigidos a los genes constitutivos ENOX2 y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) para la normalización de la expresión génica. Las secuencias de cebadores se enumeran en la **Tabla 7**. Los datos de qPCR se analizaron usando el software qBase+ (Biogazelle). Los valores IC_{50} y el CI a 95 % de IC_{50} se calcularon a partir de un ajuste de curva de respuesta registrado ([fármaco]) versus normalizado usando el software *GraphPad Prism* versión 7.00.

Ejemplo 3: eficacia de reducción *in vitro* de conjugados de ARNip en neuronas

Se evaluaron las eficiencias de reducción génica *in vitro* de conjugados lípido-ARNip en neuronas corticales derivadas de iPSC humanas siguiendo el procedimiento que se describe a continuación.

Las **Figuras 2-4** y las **Tablas 8-10** muestran que los conjugados de colesterol-ARNip S356, S358, S362, S363, y S364 enumerados en la **Tabla 3** atenúan de manera dependiente de la dosis el ARNm de SNCA y la proteína α -sinucleína en las neuronas iPSC humanas después de la incubación durante 7 días o 14 días.

Los conjugados colesterol-ARNip que se muestran en la **Tabla 3** se evaluaron para su eficacia en derribar el ARNm de SNCA en neuronas IPSC humanas después de la incubación durante 7 días. Se ensayaron tres concentraciones de conjugados de ARNip a 200 pM, 40 nM y 8 nM. Los resultados del análisis se resumen en la **Tabla 11**.

5 Además, los conjugados lípido-ARNip S464, S465, S462, S467, S468, y S466 enumerados en la **Tabla 4** se estudiaron para su efecto sobre el ARNm de SNCA (y la expresión de la proteína α -sinucleína) en las neuronas IPSC humanas después de la incubación durante 7 días o 14 días. Como se muestra en las **Figuras 5 y 6** y en las **Tablas 12 y 13**, estos conjugados lípido-ARNip atenuaron de manera
10 dependiente de la dosis la expresión del ARNm de SNCA y la proteína α -Syn.

Métodos

Diferenciación de iPSC humanas en neuronas corticales

Se derivó la línea iPSC humana (Sigma núm. iPSC0028) con reprogramación
15 retroviral OSKM de células epiteliales de una donante femenina caucásica de 24 años de edad. Las iPSC se diferenciaron primero en células madre neurales corticales (NSC, por sus siglas en inglés) siguiendo un protocolo inhibidor dual de SMAD (Shi *et al.*, 2012) con algunas modificaciones. Brevemente, las iPSC se pusieron en placa a 500.000 células/cm² en pocillos recubiertos con Matrigel (Corning 354230) en medio mTeSR
20 (StemCell Technologies 5850) suplementado con inhibidor de proteína quinasa asociada a Rho (ROCK) de 10 μ M (Sigma-Aldrich Y0503) y se cultivaron a 37 °C y con 5 % de O₂. Al día siguiente (día -1) se reemplazaron los medios por mTeSR. Desde el día 0 hasta el día 12, el medio celular se cambió todos los días con Medio de inducción neural cortical

comprendió de 10 μ M de SB43142 (Tocris 1614) y 1 μ M de dorsomorfina (Tocris 3093) suplementado en medio de mantenimiento neural (1:1 DMEM:F12 Glutamax (ThermoFisher Scientific 10565108), Neurobasal (ThermoFisher Scientific 21103049), 2,5 μ g/ml de insulina (Sigma-Aldrich I9278-5ML), 50 mM de 2-mercaptoetanol

5 (ThermoFisher Scientific, 31350010), 0,5 % de aminoácidos no esenciales (ThermoFisher Scientific 11140035), 0,5 % de suplemento de GlutaMAX (ThermoFisher Scientific, 10565018), 0,5 mM de piruvato de sodio (ThermoFisher Scientific 11360070), 1 % de penicilina-estreptomicina (Sigma P4333), 0,5 % de suplemento de N2 (ThermoFisher Scientific 17502048), 1 % de suplemento de B27 (ThermoFisher Scientific

10 17504044)). Al día 12, la lámina neuroepitelial se desprendió suavemente en grandes agregados de 300 a 500 células usando una aguja y un elevador y los grumos se recolectaron en un tubo Falcon de 15 ml por centrifugación a 160 g durante 2 min. Los pellets celulares se resuspendieron suavemente en Medio de Inducción Neural para un paso de 1/2 o 1/3 a pocillos recubiertos con 10 μ g/ml de laminina (Sigma-Aldrich L2020)

15 en un volumen total de 2 ml de Medio de Inducción Neural por pocillos de la placa de 6 pocillos. Los medios se cambiaron el día 13 y día 15 a medio de mantenimiento neural complementado con 20 ng/ml de FGF2 (Stemcell Technologies 2634). En el día 17, las rosetas neurales se desprendieron con dispasa (ThermoFisher Scientific 17105041) para un paso de 1/3 y se chaparon en pocillos recubiertos con laminina. Las etapas de

20 dispasa extra (1 o 2) se realizaron durante otra semana. Aproximadamente en los días 25-30, las células madre neurales se disociaron con Accutase (ThermoFisher Scientific A1110501) en suspensión unicelular y se crioconservaron en Medio de Congelación Neural recién preparado que contenía medio de mantenimiento neural complementado

con 10 % (V/V) DMSO y 20 ng/ml de FGF2. Los viales congelados de células madre neurales se almacenaron en nitrógeno líquido hasta su uso.

Para generar neuronas iPSC, se descongelaron viales congelados de células madre neurales (NSC) y se chaparon en pocillos recubiertos con laminina a 70.000 células/cm² en medio de mantenimiento neural complementado con inhibidor de ROCK de 10 µM y 20 ng/ml de factor de crecimiento de fibroblasto 2 (FGF2). En los dos días siguientes, los medios fueron reemplazados diariamente por medio de mantenimiento neuronal. Aproximadamente el día 4 después de descongelarse, las células se disociaron con Accutase y se colocaron a 28.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos prerrecubiertas con poli-L-ornitina y laminina en medio de mantenimiento neural suplementado con inhibidor de ROCK de 10 µM. Al día siguiente después del rechapado, los medios de cultivo fueron reemplazados por Medio de Diferenciación Neural compuesto por medio de mantenimiento neural complementado con 20 ng/ml de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (R&D Systems 212-BD-050/CF), 20 ng/ml de factor neurotrófico línea de células gliales (GDNF) (R&D Systems 212-GD-050/CF), 500 µM DB-Camp (Sigma D0627) y 20 mM de ácido ascórbico (Sigma A4403). Los cultivos se diferenciaron en Medio de Diferenciación Neural con 50 % de cambio medio dos veces por semana. De dos a tres semanas después de la diferenciación de las células madre neurales (NSC), las neuronas se trataron con ARNip durante 7 días o 14 días para análisis de ARN por transcripción inversa y PCR en tiempo real y análisis de proteínas mediante inmunoensayo MSD.

Inmunoensayo MSD

Las neuronas iPSC humanas diferenciadas en placa de 96 pocillos se lisaron en 100 μ l de regulador RIPA helado (Sigma) suplementado con cóctel inhibidor de proteasa cComplete™ (Roche) y PhosSTOP™ (Roche) con agitación orbital lenta durante 30 min a 4 °C. Las placas se centrifugaron a 1000 x g durante 5 min, y los lisados celulares se recolectaron y diluyeron 5 veces para la medición de proteínas usando inmunoensayos MSD siguiendo un procedimiento estandarizado. Brevemente, las placas MSD se recubrieron con 30 μ l por pozo de anticuerpo de recubrimiento diluido en solución de regulador de fosfato (PBS) a 2 μ g/ml durante la noche a 4 °C. Al día siguiente, las placas se invirtieron sobre tejido absorbente para que se secaran y posteriormente se incubaron con 150 μ l por pocillo regulador bloqueante 0,1 % de caseína durante 2 horas a TA con agitación orbital a 300 rpm. Después del bloqueo, las placas se incubaron con lisado celular diluido en regulador RIPA suplementado con cóctel inhibidor de proteasa cComplete™ (Roche) durante la noche con agitación orbital lenta a 4 °C. Las placas se lavaron 5 veces usando Titertek Aquamax 4000 y se invirtieron sobre tejido absorbente para secarse. Posteriormente, se añadieron 25 μ l/pocillo anticuerpo secundario o de detección diluido en caseína al 0,1 % a las placas MSD y se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la incubación de anticuerpos, las placas se lavaron 5x veces y se desarrollaron con 150 μ l/pocillo 2x regulador de lectura MSD (Meso Scale Discovery) diluido en H₂O milliQ. Las placas se leyeron inmediatamente usando el instrumento MSD. Para la medición de la proteína α -sinucleína, se usó 4B12 (Biolegend 807801) para el recubrimiento de placas MSD de 96 pocillos, anti-syn MJFR1 (Abcam 138501) fue detección primaria y se usó anticuerpo anticonejo etiquetado SULFP-TAG

(Meso Scale Discovery) para la detección. Para la medición de la proteína Histona H3 se usó el anticuerpo monoclonal recombinante de conejo 17H2L9 (ThermoFisher) para el recubrimiento de placas, se usó el mAb 14221BF de ratón (Tecnología de Señalización Celular) como detección primaria y se usó anticuerpo antirratón etiquetado SULFP-TAG

5 (Meso Scale Discovery) como anticuerpo de detección secundario.

Ejemplo 4: Evaluación *in vitro* de la estabilidad de conjugados de ARNip en diversas matrices

La estabilidad *in vitro* de los conjugados de ARNip se evaluó en diversas

10 matrices incluidos homogeneizados de cerebro de ratón, lisosomas hepáticos humanos y tritosomas de hígado de rata usando los métodos descritos a continuación.

Las **Tablas 14-17** resumen la medición LC-MS de la estabilidad de la cadena no codificante y de la cadena codificante de conjugados de ARNip de las Tablas 3 y 4 en homogeneizados de cerebro de ratón (**Tabla 14** y **Tabla 15**), y

15 lisosomas hepáticos humanos (**Tabla 16**) y tritosomas de hígado de rata (**Tabla 17**) a 37 °C después de 24 horas de incubación con agitación a 450 rpm. Se añadió un compuesto de referencia MSC-2-V en los ensayos para la evaluación comparativa de la estricta de las condiciones del ensayo.

Métodos

20

Estabilidad de conjugados de ARNip en homogeneizados de cerebro de ratón

Los tejidos cerebrales congelados recolectados de ratones tipo silvestre C57BL/6J se homogeneizaron a una concentración tisular de 200 mg/ml en regulador de

homogeneización enfriado con hielo que contenía 100 mM de Tris-HCl, regulador pH6,0 complementado con 1 mM de MgCl₂. La homogeneización tisular se realizó añadiendo 1 ml de regulador de homogeneización helada a un tubo de 2 ml (MP Biomedicals™) que contenía la matriz de lisación D y un hemisferio cerebral de ratón, seguido de procesar el tubo en el instrumento FastPrep®-24 durante 30 segundos a una velocidad de 5 m/s. Las muestras se colocaron en hielo durante 2 min y el procesamiento se repitió mediante instrumento FastPrep® -24 durante 2 rondas. Se añadieron 100 µl del homogeneizado a cada pocillo de una placa de PCR de 96 pocillos, y se añadieron 5 µl de conjugado de ARNip 20 µM (concentración final de 1 µM en la reacción) a cada pocillo, dejando igual número de pocillos en blanco que contenían homogeneizados cerebrales sin añadir conjugados de ARNip. Las placas PCR con muestras se colocaron en un Thermomixer y se incubaron a 37 °C durante 24 h con agitación a 450 rpm. Después de la reacción, la placa de PCR se colocó sobre hielo hasta que las muestras estuvieron frías, y se añadieron 5 µl de conjugados de ARNip 20 uM a los pocillos en blanco que contienen homogeneizados cerebrales (muestras de 0 h). Las muestras se diluyeron en 300 µl 10 mM EDTA (dilución 4 veces) que contiene 1 µg/ml de oligo estándar interno, y las muestras diluidas se transfirieron después a placas profundas de 96 pocillos. Después de mezclar bien, se transfirieron muestras de 50 µl a otro pocillo profundo placas de 96 pocillos antes de comenzar el procedimiento de extracción en fase sólida.

Estabilidad de conjugados de ARNip en lisosomas de hígado humano y tritosomas de hígado de rata

Los lisosomas de hígado humano (Xenotech H0610.L) o tritosomas de hígado de rata se descongelaron y se diluyeron en 20 mM de citrato de sodio, pH 5,0, regulador hasta niveles de fosfatasa ácida de 0,05 unidades/ml o 0,5 unidades/ml, respectivamente. Se alicuotaron 50 µl de lisosomas de hígado humano diluidos o tritosomas de hígado de rata en cada pocillo de placa PCR de formato 96 separado, seguido de añadir 5 µl de conjugados de ARNip 10 µM (concentración final de 1 µM en la reacción) en cada pocillo. Se dejó un igual número de pocillos en blanco que contengan lisosomas/tritosomas sin añadir conjugados de ARNip. La placa PCR con muestras se colocó en un Thermomixer y se incubaron a 37 °C durante 24 h con agitación a 450 rpm. Después de la reacción, la placa de PCR se colocó en hielo hasta que las muestras se enfriaron, y se añadieron 5 µL de conjugados de ARNip 10 µM a los pocillos en blanco que contenían lisosomas/tritosomas (muestras de 0 h). Las muestras se diluyeron en 300 µl 10 mM EDTA (dilución 4 veces) que contiene 1 µg/ml de oligo estándar interno, y las muestras diluidas se transfirieron a placas profundas de 96 pocillos. Después de mezclar bien, se transfirieron muestras de 50 µl a otro pocillo profundo placas de 96 pocillos antes de comenzar el procedimiento de extracción en fase sólida.

Preparación de la muestra antes de la extracción en fase sólida

Después del ensayo de estabilidad, se digirieron muestras de 50 µl añadiendo 10 µl de solución de proteinasa K (A4392,0010; PanReac Applichem) y 100 µl del regulador Tris-EDTA (10 mM de Tris, 1 mM de EDTA) pH 8,0 (VWR; E112-

500 ml) incubado a 60 °C con agitación a 1100 rpm durante 30 minutos. Después de la incubación, las muestras se diluyeron añadiendo 100 µl del regulador de lisis (Phenomenex, cat. AL0-8579) y 200 µl del regulador de equilibrado (3,45 g de Na₂HPO₄ en 500 ml de agua, ajustado a pH 5,5 con 1 N de NaOH)

5

Extracción en fase sólida

La extracción en fase sólida se realizó después usando placas de extracción en fase sólida Clarity OTX (Phenomenex, Cat. 8E-S103-EGA). Las placas se acondicionaron con 1 ml de metanol, seguido de 1 ml de regulador de equilibrado (3,45 g de Na₂HPO₄ en 500 ml de agua, ajustado a pH 5,5 con 1 N de NaOH). A continuación se cargaron las muestras en la columna. La columna se lavó con 1 ml de regulador de lavado (regulador de equilibrado pH 5,5, acetonitrilo 50 % v/v) durante 3 veces, después se lavó una vez con 0,5 ml de agua, y después se lavó una vez en 100 mM de bicarbonato de amonio pH 10 complementado con 0,56 g/LTCEP (tris(2-carboxietil)fosfina). Las muestras se eluyeron 3 veces cada una con 0,5 ml de regulador de elución (bicarbonato amónico 200 mM pH 10 suplementado con TCEP (tris(2-carboxietil)fosfina), acetonitrilo 50 % v/v), y se secaron usando flujo de nitrógeno (TurboVap, 65 psi N₂ a 70 °C).

Método analítico

Después de la extracción en fase sólida, las muestras se reconstituyeron en regulador de disolución (300 µl 100 mM de bicarbonato amónico ajustado pH 10, 10 % v/v acetonitrilo) y se analizaron usando cromatografía líquida combinada con detección de espectrometría de masas AB Sciex TripleTOF 6600. Las muestras se inyectaron (20 µl) y

se separaron usando una columna DNAPac™ RP 50 mm x 2,1 mm, 4 µm mantenida a 75 °C. La fase móvil A fue 0,2 % dimetil butilamina, 0,5 % hexafluorisopropanol y 0,5 % metanol y la fase móvil B fue acetonitrilo/iso-propanol (95/5; v/v). Gradiente del solvente: tiempo = 0 min, 98 % A + 2 % B; tiempo = 1,5 min, 98 % A + 2 % B; tiempo = 4,5 min, 5 % A + 95 % B; tiempo = 7,5 % A + 95 % B; tiempo = 7,01 min, 98 % A + 2 % B; tiempo = 10 min, 98 % A + 2 % B. La fuente ESI se operó en modo ion negativo, con escaneo completo, usando voltaje de pulverización = 4500 V, Temperatura de la fuente = 350 °C. Velocidad de flujo = 0,25 ml por min. Se usó el software Analyst TF 1,8.1 para la adquisición de datos y el software Sciex OS 1,7.0 para el procesamiento de datos.

10

Ejemplo 5: Evaluación de la eficiencia de reducción génica *in vivo* de conjugados de ARNip en modelos de ratón

Se evaluaron las eficiencias de reducción *in vivo* de los conjugados de lípido-ARNip de las **Tablas 3 y 4** en modelos de ratones con inyección intracerebroventricular (ICV) siguiendo el procedimiento que se describe a continuación.

15

Las Tablas 18 y 19 resumen el análisis por RT-qPCR de la reducción del ARNm de SNCA en siete regiones cerebrales (corteza, hipocampo, tronco encefálico, cerebelo, estriado, mesencéfalo y médula espinal cervical) de ratones WT a los 7 días después de una sola inyección ICV de 15 nmol indicó conjugados de ARNip.

20

La **Tabla 20** resume el análisis RT-qPCR de la reducción del ARNm de hSNCA en siete regiones cerebrales (corteza, hipocampo, tronco encefálico, cerebelo, estriado, mesencéfalo y médula espinal cervical) de ratones hSNCA-BAC a los 7 días después de una única inyección ICV de S468 a los niveles de dosis indicados.

Métodos

Ratones e inyección intracerebroventricular

Los ratones C57BL6 silvestres o hSNCA-BAC de 2 a 3 meses de edad se
 5 asignaron aleatoriamente a diferentes grupos de tratamiento. Los ratones se anestesiaron
 con isoflurano (inducción: 4-5 %; mantenimiento: 1,8-2,5 %). Después, se inyectaron
 estereotáxicamente usando un taladro motorizado y un robot de microinyección
 (Neurostar, Alemania, Sterodrive Sofeware v 2019) en los ventrículos bilaterales en
 coordenadas: AP: -0,62 mm, ML: +/- 1,05 mm: y DV: 2,2 mm. Cada inyección se realizó en
 10 un volumen de 5 µl a lo largo de 5 min y después de la inyección se retiró la aguja en tres
 etapas (1. 1 mm en 60 segundos y mantener allí durante 5 min; 2. otro 0,5 mm en 30 s,
 esperar 5 min; 3. retirada del cerebro a velocidad muy lenta) para evitar el reflujo
 compuesto a lo largo del tracto de la aguja. Después de cada etapa se verificó la cantidad
 de contraflujo. En los días seleccionados después de la inyección, los animales se
 15 sacrificaron y diferentes regiones cerebrales, incluyendo corteza, hipocampo, tronco
 encefálico, cerebelo, estriado, mesencéfalo y médula espinal cervical se diseccionaron y
 se congelaron rápidamente y se almacenan a -80 °C hasta un análisis posterior.

Extracción de ARN de tejidos

20 Los tejidos se recogieron en la matriz de lisis D (MP Biomedicals 6913-500)
 en tubos de 2 ml que contienen esferas cerámicas de 1,4 mm y se almacenaron en
 congelador a -80 °C hasta el análisis. Los tejidos se colocaron sobre hielo bajo flujo
 laminar e inmediatamente añadida 750 µl de Trizol (ThermoFisher 15596026/15596018)

por tubo. El tejido se interrumpió y homogeneizó usando el triturador FastPrep-24™ 5G con 3 ciclos de 30 seg a velocidad 5 m/seg. Entre ciclos, las muestras se enfriaron en hielo durante 2 minutos. Después de la homogeneización, el tubo se hiló en breve y se añadió 20 % de volumen de cloroformo (150 µl de cloroformo cuando se usó 5 750 µl de trizol). El tubo se agitó durante 15 seg y se centrifugó a 14.000 x g durante 15 min a 4 °C. La fase acuosa superior se transfirió a una placa profunda de 96 pocillos, y se añadió 1 volumen de etanol al 70 % y se mezcló bien.

Las siguientes etapas se realizaron usando el kit RNeasy 96 (Qiagen) siguiendo el protocolo del fabricante. Se colocó una placa RNeasy 96 en la parte superior 10 del soporte del Bloque de Pocillo Cuadrado, se aplicaron las muestras (extracción de Trizol/Cloroformo) en los pocillos de la placa RNeasy 96, y la placa se selló con cubierta AirPore para evitar la contaminación. La placa se centrifugó a 5600 x g durante 3 min a TA y la solución se desechó. Se realizaron lavados en serie en etapas incluyendo 1 vez de 800 µl de regulador RW1, 2 veces de 800 µl de regulador RPE que se aplicaron a la 15 placa RNeasy 96. Los reguladores de lavado se retiraron después por centrifugación a 5600 x g durante 3 min para cada etapa. Después del último lavado, la placa RNeasy 96 se centrifugó a 5600 x g durante 3 min para eliminar el lípido residual. El ARN se eluyó usando 60 µl de agua libre de RNasa por centrifugación a 5600 x g durante 3 min a TA. La concentración de ARN se midió mediante Nanodrop 8000 (ThermoFisher). El ARN 20 eluido se almacenó a -80 °C hasta el análisis.

PCR en tiempo real (RT-qPCR)

El ARN se usó como plantilla para la transcripción inversa usando la transcripción inversa usando Kits de Transcripción Inversa de ADNc de Alta Capacidad (Applied Biosystems) siguiendo el protocolo de elaboración. Brevemente, se incubó una
 5 reacción final de 20 µl de mezcla a 25 °C durante 10 min, seguida de transcripción inversa a 37 °C durante 2 horas e inactivación enzimática a 85 °C durante 5 min. Para la reacción qPCR, los ADNc transcritos de forma inversa se diluyeron 10 veces y se mezclaron con 2X PowerUp™ SYBR™ Green Mater Mix (ThermoFisher A25743) y cebadores qPCR 500 nM hasta un volumen final de reacción de 10 µl.

10 Alternativamente, los ADNc transcritos de forma inversa se diluyeron 10 veces y se mezclaron con ensayos PrimeTime qPCR Probe (IDT Integrated DNA Technologies) siguiendo el protocolo del fabricante. Las ejecuciones de qPCR se realizaron con un instrumento QuantStudio™ 12K (Applied Biosystems™) usando el protocolo estándar de ciclado térmico. Se usaron múltiples cebadores para detectar ARNm de SNCA, y se
 15 incluyeron cebadores de referencia dirigidos a los genes constitutivos de ratones AP3D1, PAK1IP1, RPLPO y ACTB para la normalización de la expresión génica. Las secuencias de cebadores y los ensayos PrimeTime qPCR Probe se enumeran en la **Tabla 5**. Los datos de qPCR se analizaron usando el software qBase+ (Biogazelle).

20 **Tabla 1.** Secuencias de nucleótidos de cadena codificante y cadena no codificante no modificadas (5' a 3') de ARNip de SNCA no modificado.

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
US1	AAGACUACGAACCUGAAGC	1	GCUUCAGGUUCGUAGUCUU	2
US2	ACUACGAACCUGAAGCCUA	3	UAGGCUUCAGGUUCGUAGU	4
US3	CGAACCUGAAGCCUAAGAA	5	UUCUUAGGCUUCAGGUUCG	6
US4	AAAACACCUAAGUGACUAC	7	GUAGUCACUUAGGUGUUUU	8
US5	AAACACCUAAGUGACUACC	9	GGUAGUCACUUAGGUGUUU	10
US6	AACACCUAAGUGACUACCA	11	UGGUAGUCACUUAGGUGUU	12
US7	AUGAAACUAUGCACCUAUA	13	UAUAGGUGCAUAGUUUCAU	14
US8	UACGAACCUGAAGCCUAAG	15	CUUAGGCUUCAGGUUCGUA	16
US9	ACGAACCUGAAGCCUAAGA	17	UCUUAGGCUUCAGGUUCGU	18
US10	GAACCUGAAGCCUAAGAAA	19	UUUCUUAGGCUUCAGGUUC	20
US11	AACCUGAAGCCUAAGAAAU	21	AUUUCUUAGGCUUCAGGUU	22
US12	UCCUGUACAAGUGCUCAGU	23	ACUGAGCACUUGUACAGGA	24
US13	GUACAAGUGCUCAGUUCCA	25	UGGAACUGAGCACUUGUAC	26
US14	UACAAGUGCUCAGUUCCAA	27	UUGGAACUGAGCACUUGUA	28
US15	ACAAGUGCUCAGUUCCAAU	29	AUUGGAACUGAGCACUUGU	30
US16	CAAGUGCUCAGUUCCAAUG	31	CAUUGGAACUGAGCACUUG	32
US17	AAGUGCUCAGUUCCAAUGU	33	ACAUUGGAACUGAGCACUU	34
US18	AGUGCUCAGUUCCAAUGUG	35	CACAUUGGAACUGAGCACU	36
US19	UACAGUGUAUCUCGAAGUC	37	GACUUCGAGAUACACUGUA	38
US20	ACAGUGUAUCUCGAAGUCU	39	AGACUUCGAGAUACACUGU	40
US21	CAGUGUAUCUCGAAGUCUU	41	AAGACUUCGAGAUACACUG	42
US22	AAGUGAAUACAUGGUAGCA	43	UGCUAACCAUGUAUUCACUU	44
US23	AGUGAAUACAUGGUAGCAG	45	CUGCUACCAUGUAUUCACU	46
US24	AAAAACACCUAAGUGACUA	47	UAGUCACUUAGGUGUUUUU	48
US25	ACACCUAAGUGACUACCAC	49	GUGGUAGUCACUUAGGUGU	50
US26	AAGUGACUACCACUUAUUU	51	AAAUAAGUGGUAGUCACUU	52
US27	AGUGACUACCACUUAUUUC	53	GAAUAAGUGGUAGUCACU	54
US28	GUGACUACCACUUAUUUCU	55	AGAAUAAGUGGUAGUCAC	56
US29	UGACUACCACUUAUUUCUA	57	UAGAAUAAGUGGUAGUCA	58
US30	CUGUCUAAGAAUAAUGACG	59	CGUCAUUAUUCUUAGACAG	60
US31	UGUCUAAGAAUAAUGACGU	61	ACGUCAUUAUUCUUAGACA	62
US32	AAUAUGUGAGCAUGAAACU	63	AGUUUCAUGCUCACAUUU	64
US33	AUAUGUGAGCAUGAAACUA	65	UAGUUUCAUGCUCACAUU	66
US34	UAUGUGAGCAUGAAACUAU	67	AUAGUUUCAUGCUCACAU	68
US35	AUGUGAGCAUGAAACUAUG	69	CAUAGUUUCAUGCUCACAU	70
US36	UGUGAGCAUGAAACUAUGC	71	GCAUAGUUUCAUGCUCACA	72

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
US37	GUGAGCAUGAAACUAUGCA	73	UGCAUAGUUUCAUGCUCAC	74
US38	GAGCAUGAAACUAUGCACC	75	GGUGCAUAGUUUCAUGCUC	76
US39	AGCAUGAAACUAUGCACCU	77	AGGUGCAUAGUUUCAUGCU	78
US40	GCAUGAAACUAUGCACCUA	79	UAGGUGCAUAGUUUCAUGC	80
US41	CAUGAAACUAUGCACCUAU	81	AUAGGUGCAUAGUUUCAUG	82
US42	UGAAACUAUGCACCUAUAA	83	UUUAGGUGCAUAGUUUCA	84
US43	GAAACUAUGCACCUAUAAA	85	UUUAGGUGCAUAGUUUC	86
US44	ACUAUGCACCUAUAAAUAC	87	GUUUUUAGGUGCAUAGU	88
US45	CUAUGCACCUAUAAAUACU	89	AGUUUUUAGGUGCAUAG	90
US46	CAUUUUGCGAUGUGUUUUA	91	UAAAACACAUCGCAAAUG	92
US47	AGGAAGGGUAUCAAGACUA	93	UAGUCUUGAUACCCUCCU	94
US48	GGAAGGGUAUCAAGACUAC	95	GUAGUCUUGAUACCCUCC	96
US49	UCCAAUGUGCCCAGUCAU	97	AUGACUGGGCACAUGGAA	98
US50	AUGGUAGCAGGGUCUUUGU	99	ACAAAGACCCUGCUACCAU	100
US51	AGUGUGGUGUAAAGGAAUU	101	AAUCCUUUACACCACACU	102
US52	AUUCAUUAGCCAUGGAUGU	103	ACAUCCAUGGCUAAUGAAU	104
US53	UUCAUUAGCCAUGGAUGUA	105	UACAUCCAUGGCUAAUGAA	106
US54	UCAUUAGCCAUGGAUGUAU	107	AUACAUCCAUGGCUAAUGA	108
US55	AUUAGCCAUGGAUGUAUUC	109	GAAUACAUCCAUGGCUAAU	110
US56	UUAGCCAUGGAUGUAUUCA	111	UGAAUACAUCCAUGGCUAA	112
US57	UAGCCAUGGAUGUAUUCAU	113	AUGAAUACAUCCAUGGCUA	114
US58	AGCCAUGGAUGUAUUCAUG	115	CAUGAAUACAUCCAUGGCU	116
US59	GCCAUGGAUGUAUUCAUGA	117	UCAUGAAUACAUCCAUGGC	118
US60	AGACAAAAGAGGGUGUUCU	119	AGAACACCCUCUUUUGUCU	120
US61	GACAAAAGAGGGUGUUCUC	121	GAGAACACCCUCUUUUGUC	122
US62	ACAAAAGAGGGUGUUCUCU	123	AGAGAACACCCUCUUUUGU	124
US63	AAAAGAGGGUGUUCUCUAU	125	AUAGAGAACACCCUCUUUU	126
US64	AAGAGGGUGUUCUCUAUGU	127	ACAUAGAGAACACCCUCUU	128
US65	GAGGGUGUUCUCUAUGUAG	129	CUACAUAGAGAACACCCUC	130
US66	AGGGUGUUCUCUAUGUAGG	131	CCUACAUAGAGAACACCCU	132
US67	GGUGUUCUCUAUGUAGGCU	133	AGCCUACAUAGAGAACACC	134
US68	GUGUUCUCUAUGUAGGCUC	135	GAGCCUACAUAGAGAACAC	136
US69	UGUUCUCUAUGUAGGCUCC	137	GGAGCCUACAUAGAGAACAC	138
US70	UCUAUGUAGGCUCCAAAAC	139	GUUUUUGGAGCCUACAUAGA	140
US71	CUAUGUAGGCUCCAAAACC	141	GGUUUUGGAGCCUACAUAG	142
US72	UAUGUAGGCUCCAAAACCA	143	UGGUUUUGGAGCCUACAUAA	144

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
US73	AUGUAGGCUCCAAAACCAA	145	UUGGUUUUGGAGCCUACAU	146
US74	UGUAGGCUCCAAAACCAAG	147	CUUGGUUUUGGAGCCUACA	148
US75	CAACAGUGGCUGAGAAGAC	149	GUCUUCUCAGCCACUGUUG	150
US76	ACAGUGGCUGAGAAGACCA	151	UGGUCUUCUCAGCCACUGU	152
US77	GUGGCUGAGAAGACCAAAG	153	CUUUGGUCUUCUCAGCCAC	154
US78	GAAGACCAAAGAGCAAGUG	155	CACUUGCUCUUUGGUCUUC	156
US79	AAGACCAAAGAGCAAGUGA	157	UCACUUGCUCUUUGGUCUU	158
US80	AAAAAGGACCAGUUGGGCA	159	UGCCCAACUGGUCCUUUUU	160
US81	AAAAGGACCAGUUGGGCAA	161	UUGCCCAACUGGUCCUUUU	162
US82	AAGAU AUGCCUGUGGAUCC	163	GGAUCCACAGGCAUAUCUU	164
US83	AGAU AUGCCUGUGGAUCCU	165	AGGAUCCACAGGCAUAUCU	166
US84	CUGUGGAUCCUGACAAUGA	167	UCAUUGUCAGGAUCCACAG	168
US85	UGUGGAUCCUGACAAUGAG	169	CUCAUUGUCAGGAUCCACA	170
US86	GAUCCUGACAAUGAGGCUU	171	AAGCCUCAUUGUCAGGAUC	172
US87	UCCUGACAAUGAGGCUUAU	173	AUAAGCCUCAUUGUCAGGA	174
US88	CCUGACAAUGAGGCUUAUG	175	CAUAAGCCUCAUUGUCAGG	176
US89	CUGACAAUGAGGCUUAUGA	177	UCAUAAGCCUCAUUGUCAG	178
US90	UGACAAUGAGGCUUAUGAA	179	UUCAUAAGCCUCAUUGUCA	180
US91	GACAAUGAGGCUUAUGAAA	181	UUUCAUAAGCCUCAUUGUC	182
US92	ACAAUGAGGCUUAUGAAAU	183	AUUUCAUAAGCCUCAUUGU	184
US93	GAGGAAGGGUAUCAAGACU	185	AGUCUUGAUACCCUCCUC	186
US94	GUAAGGAAUUAUAGCC	187	GGCUAAUGAAUCCUUUAC	188
US95	GGAGGGAGUUGUGGCUGCU	189	AGCAGCCACAACUCCUCC	190
US96	GGCUGCUGCUGAGAAAACC	191	GGUUUUCUCAGCAGCAGCC	192
US97	GGAAAGACAAAAGAGGGUG	193	CACCCUCUUUUGUCUUUCC	194
US98	CUGAGAAGACCAAAGAGCA	195	UGCUCUUUGGUCUUCUCAG	196
US99	AGACCAAAGAGCAAGUGAC	197	GUCACUUGCUCUUUGGUCU	198
US100	AGCAAGUGACAAUUGUUGG	199	CCAACAUUUGUCACUUGCU	200
US101	UGACAAUUGUUGGAGGAGC	201	GCUCCUCCAACAUUUGUCA	202
US102	GACGGGUGUGACAGCAGUA	203	UACUGCUGUCACACCCGUC	204
US103	GGAGGGAGCAGGGAGCAUU	205	AAUGCUCUCCUGCUCUCCUCC	206
US104	AGGGAGCAUUGCAGCAGCC	207	GGCUGCUGCAAUGCUCUCCU	208
US105	AGUUGGGCAAGAAUGAAGA	209	UCUUCAUUCUUGCCCAACU	210
US106	CCUGUGGAUCCUGACAAUG	211	CAUUGUCAGGAUCCACAGG	212
US107	AUGAGGCUUAUGAAUUGCC	213	GGCAUUUCAUAAGCCUCAU	214
US108	GAGGCUUAUGAAUUGCCUU	215	AAGGCAUUUCAUAAGCCUC	216

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
US109	AUGAAAUGCCUUCUGAGGA	217	UCCUCAGAAGGCAUUUCAU	218
US110	UGCCUUCUGAGGAAGGGUA	219	UACCCUUCUCAGAAGGCA	220
US111	CAGCAGUGAUUGAAGUAUC	221	GAUACUUCACUACUGCUG	222
US112	ACCACUUAUUUCUAAAUCC	223	GGAUUUAGAAAUAAGUGGU	224
US113	UGCUGUUGUUCAGAAGUUG	225	CAACUUCUGAACACAGCA	226
US114	UUCAGAAGUUGUUAGUGAU	227	AUCACUAACAACUUCUGAA	228
US115	AUUUAAGAUUUUUAGGUG	229	CACCUAAAAUUCUUAUAAU	230
US116	UUUAAGAUUUUUAGGUGU	231	ACACCUAAAAUUCUUAUA	232
US117	UAUAAGAUUUUUAGGUGUC	233	GACACCUAAAAUUCUUAUA	234
US118	AUAAGAUUUUUAGGUGUCU	235	AGACACCUAAAAUUCUUAU	236
US119	UAAGAUUUUUAGGUGUCUU	237	AAGACACCUAAAAUUCUUA	238
US120	AGGUGUCUUUUAAUGAUAC	239	GUAUCAUUAAAAGACACCU	240
US121	AAAAUAAACUUGAUGGUGA	241	UCACCAUCAAGUUUAUUUU	242
US122	AGCAGUUUAUAUGUAUUA	243	UGAAUACAUAUAAACUGCU	244
US123	UUUAUAUGAUUCAUGAGU	245	ACUCAUGAAUACAUAUAAA	246
US124	UAUAUGUAUUCAUGAGUAA	247	UUACUCAUGAAUACAUAUA	248
US125	UUCAUGAGUAAUGUGAUUA	249	AUAUCACAUUACUCAUGAA	250
US126	CAUGAGUAAUGUGAUUAUA	251	AUAUAUCACAUUACUCAUG	252
US127	UUGUUUUUAUUUAAGUUAUG	253	CAUAACUUAUUAAAACAA	254
US128	UAUUUAAGUUAUGUUUAAG	255	CUUAAACAUAAUUAUUA	256
US129	AGUAUAUUUCAGGAAGGUU	257	AACCUUCCUGAAAUUAUACU	258
US130	GUUAUAUUUCAGGAAGGUUA	259	UAACCUUCCUGAAAUUAUAC	260
US131	UUAAUAGUUUAUUUGGAC	261	GUCCCAAUAUAAUUAUA	262
US132	GAACAAUCUAAUGUGUGGU	263	ACCACACAUUAGAUUGGUUC	264
US133	GUUUGGUUAUCCAAGUGGG	265	CCCACUUGGAUACCAAAC	266
US134	GGGUCUUUUUCAGAAUCUC	267	GAGAUUCUGAAAAGACCC	268
US135	UAAAGGAUUCAUUAGCCA	269	UGGCUAUUGAAUUCUUUA	270
US136	AAAGGAAUUCUUAGCCAU	271	AUGGCUAUUGAAUUCUUU	272
US137	GGAAUUCUUAGCCAUGGA	273	UCCAUGGCUAUUGAAUUC	274
US138	CAUUAGCCAUGGAUGUAUU	275	AAUACAUCUUGGCUAUUG	276
US139	UGUGGCUGCUGCUGAGAAA	277	UUUCUCAGCAGCAGCCACA	278
US140	GCUGAGAAAACCAAACAGG	279	CCUGUUUGGUUUUCUCAGC	280
US141	AAUGAGGCUUAUGAAAUGC	281	GCAUUUCAUAAGCCUCAUU	282
US142	CUUAUGAAAUGCCUUCUGA	283	UCAGAAGGCAUUUCAUAAG	284
US143	AGGGAGUGGUGCAUGGUGU	285	ACACCAUGCACCACUCCCU	286
US144	GAGUGGUGCAUGGUGUGGC	287	GCCACACCAUGCACCACUC	288

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
US145	AGGAAUUCUUAGCCAUGG	289	CCAUGGCUAAUGAAUCCU	290
US146	CAGAAGCAGCAGGAAAGAC	291	GUCUUUCCUGCUGCUUCUG	292
US147	UGGUGUAAAGGAAUUCUU	293	AAUGAAUCCUUUACACCA	294
US148	GGGUGUUCUCUAUGUAGGC	295	GCCUACAUAGAGAACACCC	296
US149	AGUGGCCAUUCGACGACAG	297	CUGUCGUCGAAUGGCCACU	298
US150	GAGUGGCCAUUCGACGACA	299	UGUCGUCGAAUGGCCACUC	300
US151	CAGUGUGGUGUAAAGGAAU	301	AUUCCUUUACACCACACUG	302
US152	GUGUGGUGUAAAGGAAUUC	303	GAAUCCUUUACACCACAC	304
US153	UGGCAACAGUGGCUGAGAA	305	UUCUCAGCCACUGUUGCCA	306
US154	AAAGAGCAAGUGACAAAUG	307	CAUUUGUCACUUGCUCUUU	308
US155	CAAGUGACAAUGUUGGAG	309	CUCCAACAUUUGUCACUUG	310
US156	AGUGACAAUGUUGGAGGA	311	UCCUCCAACAUUUGUCACU	312
US157	CGGGUGUGACAGCAGUAGC	313	GCUACUGCUGUCACACCCG	314
US158	GCAGGGAGCAUUGCAGCAG	315	CUGCUGCAAUGCUCCUGC	316
US159	GAGCAUUGCAGCAGCCACU	317	AGUGGCUGCUGCAAUGCUC	318
US160	UCAAAAAGGACCAGUUGGG	319	CCCAACUGGUCCUUUUUGA	320
US161	AGGACCAGUUGGGCAAGAA	321	UUCUUGCCCAACUGGUCCU	322
US162	GACCAGUUGGGCAAGAAUG	323	CAUUCUUGCCCAACUGGUC	324
US163	ACCAGUUGGGCAAGAAUGA	325	UCAUUCUUGCCCAACUGGU	326
US164	CAGUUGGGCAAGAAUGAAG	327	CUUCAUUCUUGCCCAACUG	328
US165	GUUGGGCAAGAAUGAAGAA	329	UUCUUCAUUCUUGCCCAAC	330
US166	AUAUGCCUGUGGAUCCUGA	331	UCAGGAUCCACAGGCAUUA	332
US167	UGCCUGUGGAUCCUGACAA	333	UUGUCAGGAUCCACAGGCA	334
US168	GCCUGUGGAUCCUGACAAU	335	AUUGUCAGGAUCCACAGGC	336
US169	UUCUGAGGAAGGGUAUCAA	337	UUGAUACCCUUCCUCAGAA	338
US170	GAAGGGUAUCAAGACUACG	339	CGUAGUCUUGAUACCCUUC	340
US171	AGGGUAUCAAGACUACGAA	341	UUCGUAGUCUUGAUACCCU	342
US172	UAUCAAGACUACGAACCUG	343	CAGGUUCGUAGUCUUGAUA	344
US173	AUCAAGACUACGAACCUGA	345	UCAGGUUCGUAGUCUUGAU	346
US174	CCUGAAGCCUAAGAAAUAU	347	AUAUUUCUAGGCUUCAGG	348
US175	GAAGCCUAAGAAUAUCUU	349	AAGAUUUUCUAGGCUUC	350
US176	CCUAAGAAUAUCUUUGCU	351	AGCAAAGAUUUUCUAGG	352
US177	UAAGAAUAUCUUUGCUCC	353	GGAGCAAAGAUUUUCUUA	354
US178	UGUACAAGUGCUCAGUUC	355	GGAACUGAGCACUUGUACA	356
US179	GUGCUCAGUUCCAAUGUGC	357	GCACAUUGGAACUGAGCAC	358
US180	CUCAGUCCAAUGUGCCCA	359	UGGGCACAUUGGAACUGAG	360

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
US181	UGACAUUUCUCAAGUUUU	361	AAAACUUUGAGAAAUGUCA	362
US182	AAGUCUCCAUCAGCAGUG	363	CACUGCUGAUGGAAGACUU	364
US183	AGCAGUGAUUGAAGUAUCU	365	AGAUACUCAAUCACUGCU	366
US184	GCAGUGAUUGAAGUAUCUG	367	CAGAUACUCAAUCACUGC	368
US185	CAGUGAUUGAAGUAUCUGU	369	ACAGAUACUCAAUCACUG	370
US186	GAUUGAAGUAUCUGUACCU	371	AGGUACAGAUACUCAAUC	372
US187	AUUGAAGUAUCUGUACCU	373	CAGGUACAGAUACUCAAU	374
US188	UUGAAGUAUCUGUACCU	375	GCAGGUACAGAUACUCAA	376
US189	UCAGCAUUUCGGUGCUUCC	377	GGAAGCACCGAAAUGCUGA	378
US190	UUCCCUUUCACUGAAGUGA	379	UCACUUCAGUGAAAGGGAA	380
US191	CACUGAAGUGAAUACAUGG	381	CCAUGUAUUCACUUCAGUG	382
US192	UGAAGUGAAUACAUGGUAG	383	CUACCAUGUAUUCACUUA	384
US193	GAAGUGAAUACAUGGUAGC	385	GCUACCAUGUAUUCACUUC	386
US194	GUGAAUACAUGGUAGCAGG	387	CCUGCUACCAUGUAUUCAC	388
US195	UUAAAAACACCUAAGUGAC	389	GUCACUAGGUGUUUUUAA	390
US196	UAAGUGACUACCACUUAUU	391	AAUAAGUGGUAGUCACUUA	392
US197	UUUCUAAAUCCUCACUAUU	393	AAUAGUGAGGAUUUAGAAA	394
US198	GCUGUUGUUCAGAAGUUGU	395	ACAACUUCUGAACAACAGC	396
US199	CUGUUGUUCAGAAGUUGUU	397	AACAACUUCUGAACAACAG	398
US200	GUUGUUCAGAAGUUGUUG	399	CUAACAACUUCUGAACAAC	400
US201	GUUCAGAAGUUGUUGUGA	401	UCACUAACAACUUCUGAAC	402
US202	AAGUUGUUGUGAUUUUGCU	403	AGCAAUCACUAACAACUU	404
US203	UUUAGGUGUCUUUUAAUGA	405	UCAUUAAAAGACACCUAAA	406
US204	UUAGGUGUCUUUUAAUGAU	407	AUCAUUAAAAGACACCUAA	408
US205	GGUGUCUUUUAAUGAUACU	409	AGUAUCAUUAAAAGACACC	410
US206	GUGUCUUUUAAUGAUACUG	411	CAGUAUCAUUAAAAGACAC	412
US207	UUUUAAUGAUACUGUCUAA	413	UUAGACAGUAUCAUUAAAA	414
US208	UAUGCACCUAUAUUACUA	415	UAGUAUUUAUAGGUGCAUA	416
US209	AUGCACCUAUAUUACUAA	417	UUAGUAUUUAUAGGUGCAU	418
US210	UAUUUUUAUCCCAUCUCAC	419	GUGAGAUGGGAUAAAAUA	420
US211	AAGGAGGAUUUUAGAAGA	421	UCUUCUAAAAUCCUCCUU	422
US212	AGGAGGAUUUUAGAAGAG	423	CUCUUCUAAAAUCCUCCU	424
US213	GAAUUUUAGAAGAGGUAGA	425	UCUACCUCUUCUAAAAUUC	426
US214	GGUAGAGAAAAUGGAACAU	427	AUGUCCAUUUUCUCUACC	428
US215	GGAACAUUAACCCUACACU	429	AGUGUAGGGUUAUUGUCC	430
US216	UUUAAAUGUUGCCAAUAU	431	AUAUUUGGCAACAUUAAA	432

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
US217	CCAAAUAUAUGAAUUCUAG	433	CUAGAAUUCUAUAUUUUGG	434
US218	UCUCUUUCAGGGAAGAUCU	435	AGAUCUUCCCUGAAAGAGA	436
US219	AGGGAAGAUCUAUUAACUC	437	GAGUUAUAAGAUCUUCCCU	438
US220	GUGCUGAAAAUAAACUUGA	439	UCAAGUUUAUUUUCAGCAC	440
US221	GCUGAAAAUAAACUUGAUG	441	CAUCAAGUUUAUUUUCAGC	442
US222	CUGAAAAUAAACUUGAUGG	443	CCAUCAAGUUUAUUUUCAG	444
US223	CUCUUUUUAUUUAUUCUGG	445	CCAGAAUAAUAAAAAGAG	446
US224	UAAAAGUCACUAGUAGAAA	447	UUUCUACUAGUGACUUUUA	448
US225	AAAAGUCACUAGUAGAAAG	449	CUUUCUACUAGUGACUUUU	450
US226	AAGUCACUAGUAGAAAGUA	451	UACUUUCUACUAGUGACUU	452
US227	GUCACUAGUAGAAAGUAUA	453	UAUACUUUCUACUAGUGAC	454
US228	CACUAGUAGAAAGUAUAAU	455	AUUUAUACUUUCUACUAGUG	456
US229	AAUAUUCUAGACAUGCUAG	457	CUAGCAUGUCUAGAAUAUU	458
US230	CUAGCAGUUUAUAUGUAUU	459	AAUACAUUAAAACUGCUAG	460
US231	UAGCAGUUUAUAUGUAUUC	461	GAAUACAUUAAAACUGCUA	462
US232	UUAUAUGUAUUAUGAGUA	463	UACUCAUGAAUACAUUAA	464
US233	AUAUGUAUUAUGAGUAAU	465	AUUACUCAUGAAUACAUAU	466
US234	AUGUAUUAUGAGUAAUGU	467	ACAUUACUCAUGAAUACAU	468
US235	AAGGAGGAUAGUGACUA	469	UAGUCACUCAUUCCUCCUU	470
US236	AGGAGGAUAGUGACUAU	471	AUAGUCACUCAUUCCUCCU	472
US237	GGAGGAUAGUGACUAUA	473	UAUAGUCACUCAUUCCUCC	474
US238	AAUGAGUGACUAUAAGGAU	475	AUCCUUAUAGUCACUCAUU	476
US239	GAGUGACUAUAAGGAUGGU	477	ACCAUCCUUAUAGUCACUC	478
US240	GUGACUAUAAGGAUGGUUA	479	UAACCAUCCUUAUAGUCAC	480
US241	UGACUAUAAGGAUGGUUAC	481	GUAACCAUCCUUAUAGUCA	482
US242	ACUAUAAGGAUGGUUACCA	483	UGGUAACCAUCCUUAUAGU	484
US243	CUAUAAGGAUGGUUACCAU	485	AUGGUAACCAUCCUUAUAG	486
US244	UAAGGAUGGUUACCAUAGA	487	UCUAUGGUAACCAUCCUUA	488
US245	AAGGAUGGUUACCAUAGAA	489	UUCUAUGGUAACCAUCCUU	490
US246	AUGGUUACCAUAGAAACUU	491	AAGUUUCUAUGGUAACCAU	492
US247	GCUAAGCUGCAUGUGUCAU	493	AUGACACAUGCAGCUUAGC	494
US248	GCUGCAUGUGUCAUCUUAC	495	GUAAGAUGACACAUGCAGC	496
US249	UGCAUGUGUCAUCUUACAC	497	GUGUAAGAUGACACAUGCA	498
US250	GAGAGAAUUGGUAAGUUUC	499	GAAACUUACCAUUUCUCUC	500
US251	GAGAAUUGGUAAGUUUCUU	501	AAGAAACUUACCAUUUCUC	502
US252	GGUAAGUUUCUUGUUUUUAU	503	AUAAAACAAGAAACUUACC	504

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
US253	CUUGUUUUUUUUAAGUUAU	505	AUAACUUAAAUAACAAG	506
US254	UGUUUUUUUUUUAAGUUAUGU	507	ACAUAACUUAAAUAACA	508
US255	UUAAGUUUAUGUUUAAGCAA	509	UUGCUUAAACUAACUUA	510
US256	AAGUUUAUGUUUAAGCAAGG	511	CCUUGCUUAAACUAACU	512
US257	UAUAUUUCAGGAAGGUUAG	513	CUAACCUUCCUGAAUAUA	514
US258	UUUUAAAUCUACCUAAAGC	515	GCUUUAGGUAGAUUUAAAA	516
US259	AGUGUUUCUCCCUAAUA	517	UAUUAAGGGAAGAAACACU	518
US260	UUAUAUAUCUUAUAGUUU	519	AAACUAUUAAGAUUAUUA	520
US261	UCUUAUAGUUUAUUUGGG	521	CCCAAUAAACUAUUAAGA	522
US262	AUAGUUUAUUUGGGACCAA	523	UUGGUCCCAAUAAACUUA	524
US263	CCAAGUGGCCUGAGGAUCA	525	UGAUCCUCAGGCCACUUGG	526
US264	AAGUGGCCUGAGGAUCAAU	527	AUUGAUCCUCAGGCCACU	528
US265	CUAGGUUUUUUUGCAGAC	529	GUCUGCAAAUAAACCUAG	530
US266	AAGUUUAUUCAGCCUCAUAU	531	AUAUGAGGCUGAAUACU	532
US267	GCUUUACCAAACAGUUCA	533	UGAACUGUUUUGGUAAAGC	534
US268	CAAAACAGUUCAGAGUGCA	535	UGCACUCUGAACUGUUUUG	536
US269	CUUUGGCACACAAUUGGGA	537	UCCCAAUUGUGUGCCAAAG	538
US270	AUCUAAUGUGUGGUUUUGGU	539	ACCAAACCACACAUUAGAU	540
US271	AUGUGUGGUUUUGGUUUUCC	541	GGAUUAACCAAACCACACAU	542
US272	UGUGUGGUUUUGGUUUUCCA	543	UGGAUUAACCAAACCACACA	544
US273	CUAAGUGACUACCACUUAU	545	AUAAGUGGUAGUCACUUA	546
US274	AUGCCUGUGGAUCCUGACA	547	UGUCAGGAUCCACAGGCAU	548
US275	CUGAGGAAGGGUAUCAAGA	549	UCUUGAUACCCUCCUCAG	550
US276	UCUGAGGAAGGGUAUCAAG	551	CUUGAUACCCUCCUCAGA	552
US277	CCUUCUGAGGAAGGGUAUC	553	GAUACCCUCCUCAGAAGG	554
US278	UAAGCUGCAUGUGUCAUCU	555	AGAUGACACAUGCAGCUUA	556
US279	GGCUUUACCAAACAGUUC	557	GAACUGUUUUGGUAAAGCC	558
US280	AAGGGUAUCAAGACUACGA	559	UCGUAGUCUUGAUACCCU	560
US281	UACCACUUAUUUCUAAUUC	561	GAUUUAGAAUAAGUGGUA	562
US282	ACAUUCUCCCAAGUUAUUC	563	GAAUAACUUGGGAGAAUGU	564
US283	AGGUAGAGAAAAUGGAACA	565	UGUCCAUUUUUCUACCU	566
US284	UCUAAUGUGUGGUUUUGGUA	567	UACCAAACCACACAUUAGA	568
US285	UCUACCUAAAGCAGCAUAU	569	AUAUGCUGCUUUAGGUAGA	570
US286	AAAAUGGAACAUUAACCCU	571	AGGGUUAUUGUCCAUUUU	572
US287	UUUUCAGGAAGCUUGUCUC	573	GAGACAAGCUUCCUGAAAA	574
US288	GGAUUUUUGUGGCUUCAUUC	575	GAUUGAAGCCACAAAAUCC	576

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
US289	AGACUACGAACCUGAAGCC	577	GGCUUCAGGUUCGUAGUCU	578
US290	UCACUAGUAGAAAGUAUAA	579	UUAUACUUUCUACUAGUGA	580
US291	CAGAGUGCUAAGCUGCAUG	581	CAUGCAGCUUAGCACUCUG	582
US292	CCAUCAGCAGUGAUUGAAG	583	CUUCAAUACUGCUGAUGG	584
US293	CCUUUCACUGAAGUGAAUA	585	UAUUCACUUCAGUGAAAGG	586
US294	AUCAGCAGUGAUUGAAGUA	587	UACUUCAAUACUGCUGAU	588
US295	AUUUUGUGGCUUCAAUUA	589	UAGAUUGAAGCCACAAAAU	590
US296	AGAGUGCUAAGCUGCAUGU	591	ACAUGCAGCUUAGCACUCU	592
US297	GCUCAGUUCCAAUGUGCCC	593	GGGCACAUUGGAACUGAGC	594
US298	UCUUGAGAUCUGCUGACAG	595	CUGUCAGCAGAUUCUAGA	596
US299	GAAAAUGGAACAUUAACCC	597	GGGUUAAUGUCCAUUUUC	598
US300	UGAUUGAAGUAUCUGUACC	599	GGUACAGAUACUCAAUCA	600
US301	GCCUUUUCAGGAAGCUUGU	601	ACAAGCUUCCUGAAAAGGC	602
US302	ACUUUGGCACACAAUUGGG	603	CCCAAUUGUGUGCCAAAGU	604
US303	AAAUGGUAAGUUUCUUGUU	605	AACAAGAAACUUACCAUUU	606
US304	GCAUGUGUCAUCUACACU	607	AGUGUAAGAUGACACAUGC	608
US305	AUUUUAAAUCUACCUAAAG	609	CUUUAGGUAGAUUUAAAAU	610
US306	GCACUUUGGCACACAAUUG	611	CAAUUGUGUGCCAAAGUGC	612
US307	CACUUUGGCACACAAUUGG	613	CCAAUUGUGUGCCAAAGUG	614
US308	AAUUUUAGAAGAGGUAGAG	615	CUCUACCUCUUCUAAAAUU	616
US309	AUUCAUGAGUAAUGUGAUA	617	UAUCACAUUACUCAUGAAU	618
US310	AGUUAUUCAGCCUCAUAUG	619	CAUAUGAGGCUGAAUAACU	620
US311	CUACUACAGAGUGCUAAGC	621	GCUUAGCACUCUGUAGUAG	622
US312	GCCUAAGAAUAUCUUUGC	623	GCAAAGAUUUUCUUAGGC	624
US313	GUAUCAAGACUACGAACCU	625	AGGUUCGUAGUCUUGAUAC	626
US314	UUUCAGGGAAGAUCUAUUA	627	UAAUAGAUCUUCCUGAAA	628
US315	AUUUUUAUCCCAUCUCACU	629	AGUGAGAUGGGAUAAAAU	630
US316	CAAGUUAUUCAGCCUCAUA	631	UAUGAGGCUGAAUAACUUG	632
US317	GUUCCAAUGUGCCCAGUCA	633	UGACUGGGCACAUUGGAAC	634
US318	GGUAUCAAGACUACGAACC	635	GGUUCGUAGUCUUGAUACC	636
US319	CUACCUAAAGCAGCAUAUU	637	AAUAUGCUGCUUUAGGUAG	638
US320	UUGUUCAGAAGUUGUAGU	639	ACUAACAACUUCUGAACAA	640
US321	GUCUUUGUGUGCUGUGGAU	641	AUCCACAGCACACAAAGAC	642
US322	UCCAAUGUGCCCAGUCAUG	643	CAUGACUGGGCACAUUGGA	644
US323	UGCUGCCAGUUUCUUGAGA	645	UCUCAAGAAACUGGGAGCA	646
US324	GUGGCCUGAGGAUCAAUCC	647	GGAUUGAUCCUCAGGCCAC	648

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
US325	AGGAAGGAGGAAUGAGUGA	649	UCACUCAUCCUCCUCCU	650
US326	CUGCAUGUGUCAUCUACA	651	UGUAAGAUGACACAUGCAG	652
US327	GGGUAUCAAGACUACGAAC	653	GUUCGUAGUCUUGAUACCC	654
US328	UUGUUAGUGAUUUGCUAUC	655	GAUAGCAAUACUAACAA	656
US329	CUUUGUGUGCUGUGGAUUU	657	AAAUCCACAGCACACAAAG	658
US330	GAGUGCUAAGCUGCAUGUG	659	CACAUGCAGCUUAGCACUC	660
US331	UGGUAGCAGGGUCUUUGUG	661	CACAAAGACCCUGCUACCA	662
US332	AAUAUCUUUGCUCUCCAGUU	663	AACUGGGAGCAAAGAUUU	664
US333	AAUAUAUGAAUUCUAGGA	665	UCCUAGAAUUCUAUAUUU	666
US334	GUGAUUGAAGUAUCUGUAC	667	GUACAGAUACUCAAUCAC	668
US335	CAAGACUACGAACCUGAAG	669	CUUCAGGUUCGUAGUCUUG	670
US336	AUAUUCUAGACAUGCUAGC	671	GCUAGCAUGUCUAGAAUUAU	672
US337	GACUAUAAGGAUGGUUACC	673	GGUAACCAUCCUUAUAGUC	674
US338	UACUACAGAGUGCUAAGCU	675	AGCUUAGCACUCUGUAGUA	676
US339	CUUUUCAGGAAGCUUGUCU	677	AGACAAGCUUCCUGAAAAG	678
US340	AGUUCCAAUGUGCCCAGUC	679	GACUGGGCACAUUGGAACU	680

Tabla 2. Secuencias de nucleótidos de cadena codificante y cadena no codificante modificadas (5' a 3') de ARNip de SNCA modificado.

(modificación, con “X” que representa el nucleótido: mX = 2'-OMe; fX = 2'-F; ps =

5 fosforotioato)

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S1	mApsmApsfGmAfCmUfAmCfGmAfA mCfCmUfGmAfAmGfApsmUpsmU	681	fUpsfCpsmUfUmCfAmGfGmUfUmCfGm UfAmGfUmCfUmUpsmUpsmU	682
S2	mApsmCpsfUmAfCmGfAmAfCmCfU mGfAmAfGmCfCmUfApsmUpsmU	683	fUpsfApsmGfGmCfUmUfCmAfGmGfUm UfCmGfUmAfGmUpsmUpsmU	684
S3	mCpsmGpsfAmAfCmCfUmGfAmAfG mCfCmUfAmAfGmAfApsmUpsmU	685	fUpsfUpsmCfUmUfAmGfGmCfUmUfCm AfGmGfUmUfCmGpsmUpsmU	686
S4	mApsmApsfAmAfCmAfCmCfUmAfA mGfUmGfAmCfUmAfApsmUpsmU	687	fUpsfUpsmAfGmUfCmAfCmUfUmAfGm GfUmGfUmUfUmUpsmUpsmU	688
S5	mApsmApsfAmCfAmCfCmUfAmAfG mUfGmAfCmUfAmCfApsmUpsmU	689	fUpsfGpsmUfAmGfUmCfAmCfUmUfAm GfGmUfGmUfUmUpsmUpsmU	690

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S6	mApsmApsfCmAfCmCfUmAfAmGfU mGfAmCfUmAfCmCfApsmUpsmU	691	fUpsfGpsmGfUmAfGmUfCmAfCmUfUm AfGmGfUmGfUmUpsmUpsmU	692
S7	mApsmUpsfGmAfAmAfCmUfAmUfG mCfAmCfCmUfAmUfApsmUpsmU	693	fUpsfApsmUfAmGfGmUfGmCfAmUfAm GfUmUfUmCfAmUpsmUpsmU	694
S8	mUpsmApsfCmGfAmAfCmCfUmGfA mAfGmCfCmUfAmAfApsmUpsmU	695	fUpsfUpsmUfAmGfGmCfUmUfCmAfGm GfUmUfCmGfUmApsmUpsmU	696
S9	mApsmCpsfGmAfAmCfCmUfGmAfA mGfCmCfUmAfAmGfApsmUpsmU	697	fUpsfCpsmUfUmAfGmGfCmUfUmCfAm GfGmUfUmCfGmUpsmUpsmU	698
S10	mGpsmApsfAmCfCmUfGmAfAmGfC mCfUmAfAmGfAmAfApsmUpsmU	699	fUpsfUpsmUfCmUfUmAfGmGfCmUfUm CfAmGfGmUfUmCpsmUpsmU	700
S11	mApsmApsfCmCfUmGfAmAfGmCfC mUfAmAfGmAfAmAfApsmUpsmU	701	fUpsfUpsmUfUmCfUmUfAmGfGmCfUm UfCmAfGmGfUmUpsmUpsmU	702
S12	mUpsmCpsfCmUfGmUfAmCfAmAfG mUfGmCfUmCfAmGfApsmUpsmU	703	fUpsfCpsmUfGmAfGmCfAmCfUmUfGm UfAmCfAmGfGmApsmUpsmU	704
S13	mGpsmUpsfAmCfAmAfGmUfGmCfU mCfAmGfUmUfCmCfApsmUpsmU	705	fUpsfGpsmGfAmAfCmUfGmAfGmCfAm CfUmUfGmUfAmCpsmUpsmU	706
S14	mUpsmApsfCmAfAmGfUmGfCmUfC mAfGmUfUmCfCmAfApsmUpsmU	707	fUpsfUpsmGfGmAfAmCfUmGfAmGfCm AfCmUfUmGfUmApsmUpsmU	708
S15	mApsmCpsfAmAfGmUfGmCfUmCfA mGfUmUfCmCfAmAfApsmUpsmU	709	fUpsfUpsmUfGmGfAmAfCmUfGmAfGm CfAmCfUmUfGmUpsmUpsmU	710
S16	mCpsmApsfAmGfUmGfCmUfCmAfG mUfUmCfCmAfAmUfApsmUpsmU	711	fUpsfApsmUfUmGfGmAfAmCfUmGfAm GfCmAfCmUfUmGpsmUpsmU	712
S17	mApsmApsfGmUfGmCfUmCfAmGfU mUfCmCfAmAfUmGfApsmUpsmU	713	fUpsfCpsmAfUmUfGmGfAmAfCmUfGm AfGmCfAmCfUmUpsmUpsmU	714
S18	mApsmGpsfUmGfCmUfCmAfGmUfU mCfCmAfAmUfGmUfApsmUpsmU	715	fUpsfApsmCfAmUfUmGfGmAfAmCfUm GfAmGfCmAfCmUpsmUpsmU	716
S19	mUpsmApsfCmAfGmUfGmUfAmUfC mUfCmGfAmAfGmUfApsmUpsmU	717	fUpsfApsmCfUmUfCmGfAmGfAmUfAm CfAmCfUmGfUmApsmUpsmU	718
S20	mApsmCpsfAmGfUmGfUmAfUmCfU mCfGmAfAmGfUmCfApsmUpsmU	719	fUpsfGpsmAfCmUfUmCfGmAfGmAfUm AfCmAfCmUfGmUpsmUpsmU	720
S21	mCpsmApsfGmUfGmUfAmUfCmUfC mGfAmAfGmUfCmUfApsmUpsmU	721	fUpsfApsmGfAmCfUmUfCmGfAmGfAm UfAmCfAmCfUmGpsmUpsmU	722
S22	mApsmApsfGmUfGmAfAmUfAmCfA mUfGmGfUmAfGmCfApsmUpsmU	723	fUpsfGpsmCfUmAfCmCfAmUfGmUfAm UfUmCfAmCfUmUpsmUpsmU	724
S23	mApsmGpsfUmGfAmAfUmAfCmAfU mGfGmUfAmGfCmAfApsmUpsmU	725	fUpsfUpsmGfCmUfAmCfCmAfUmGfUm AfUmUfCmAfCmUpsmUpsmU	726
S24	mApsmApsfAmAfAmCfAmCfCmUfA mAfGmUfGmAfCmUfApsmUpsmU	727	fUpsfApsmGfUmCfAmCfUmUfAmGfGm UfGmUfUmUfUmUpsmUpsmU	728
S25	mApsmCpsfAmCfCmUfAmAfGmUfG mAfCmUfAmCfCmAfApsmUpsmU	729	fUpsfUpsmGfGmUfAmGfUmCfAmCfUm UfAmGfGmUfGmUpsmUpsmU	730
S26	mApsmApsfGmUfGmAfCmUfAmCfC mAfCmUfUmAfUmUfApsmUpsmU	731	fUpsfApsmAfUmAfAmGfUmGfGmUfAm GfUmCfAmCfUmUpsmUpsmU	732
S27	mApsmGpsfUmGfAmCfUmAfCmAfA mCfUmUfAmUfUmUfApsmUpsmU	733	fUpsfApsmAfAmUfAmAfGmUfGmGfUm AfGmUfCmAfCmUpsmUpsmU	734

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S28	mGpsmUpsfGmAfCmUfAmCfCmAfC mUfUmAfUmUfUmCfApsmUpsmU	735	fUpsfGpsmAfAmAfUmAfAmGfUmGfGm UfAmGfUmCfAmCpsmUpsmU	736
S29	mUpsmGpsfAmCfUmAfCmCfAmCfU mUfAmUfUmUfCmUfApsmUpsmU	737	fUpsfApsmGfAmAfAmUfAmAfGmUfGm GfUmAfGmUfCmApsmUpsmU	738
S30	mCpsmUpsfGmUfCmUfAmAfGmAfA mUfAmAfUmGfAmCfApsmUpsmU	739	fUpsfGpsmUfCmAfUmUfAmUfUmCfUm UfAmGfAmCfAmGpsmUpsmU	740
S31	mUpsmGpsfUmCfUmAfAmGfAmAfU mAfAmUfGmAfCmGfApsmUpsmU	741	fUpsfCpsmGfUmCfAmUfUmAfUmUfCm UfUmAfGmAfCmApsmUpsmU	742
S32	mApsmApsfUmAfUmGfUmGfAmGfC mAfUmGfAmAfAmCfApsmUpsmU	743	fUpsfGpsmUfUmUfCmAfUmGfCmUfCm AfCmAfUmAfUmUpsmUpsmU	744
S33	mApsmUpsfAmUfGmUfGmAfGmCfA mUfGmAfAmAfCmUfApsmUpsmU	745	fUpsfApsmGfUmUfUmCfAmUfGmCfUm CfAmCfAmUfAmUpsmUpsmU	746
S34	mUpsmApsfUmGfUmGfAmGfCmAfU mGfAmAfAmCfUmAfApsmUpsmU	747	fUpsfUpsmAfGmUfUmUfCmAfUmGfCm UfCmAfCmAfUmApsmUpsmU	748
S35	mApsmUpsfGmUfGmAfGmCfAmUfG mAfAmAfCmUfAmUfApsmUpsmU	749	fUpsfApsmUfAmGfUmUfUmCfAmUfGm CfUmCfAmCfAmUpsmUpsmU	750
S36	mUpsmGpsfUmGfAmGfCmAfUmGfA mAfAmCfUmAfUmGfApsmUpsmU	751	fUpsfCpsmAfUmAfGmUfUmUfCmAfUm GfCmUfCmAfCmApsmUpsmU	752
S37	mGpsmUpsfGmAfGmCfAmUfGmAfA mAfCmUfAmUfGmCfApsmUpsmU	753	fUpsfGpsmCfAmUfAmGfUmUfUmCfAm UfGmCfUmCfAmCpsmUpsmU	754
S38	mGpsmApsfGmCfAmUfGmAfAmAfC mUfAmUfGmCfAmCfApsmUpsmU	755	fUpsfGpsmUfGmCfAmUfAmGfUmUfUm CfAmUfGmCfUmCpsmUpsmU	756
S39	mApsmGpsfCmAfUmGfAmAfAmCfU mAfUmGfCmAfCmApsmUpsmU	757	fUpsfGpsmGfUmGfCmAfUmAfGmUfUm UfCmAfUmGfCmUpsmUpsmU	758
S40	mGpsmCpsfAmUfGmAfAmAfCmUfA mUfGmCfAmCfCmUfApsmUpsmU	759	fUpsfApsmGfGmUfGmCfAmUfAmGfUm UfUmCfAmUfGmCpsmUpsmU	760
S41	mCpsmApsfUmGfAmAfAmCfUmAfU mGfCmAfCmCfUmAfApsmUpsmU	761	fUpsfUpsmAfGmGfUmGfCmAfUmAfGm UfUmUfCmAfUmGpsmUpsmU	762
S42	mUpsmGpsfAmAfAmCfUmAfUmGfC mAfCmCfUmAfUmAfApsmUpsmU	763	fUpsfUpsmAfUmAfGmGfUmGfCmAfUm AfGmUfUmUfCmApsmUpsmU	764
S43	mGpsmApsfAmAfCmUfAmUfGmCfA mCfCmUfAmUfAmAfApsmUpsmU	765	fUpsfUpsmUfAmUfAmGfGmUfGmCfAm UfAmGfUmUfUmCpsmUpsmU	766
S44	mApsmCpsfUmAfUmGfCmAfCmCfU mAfUmAfAmAfUmAfApsmUpsmU	767	fUpsfUpsmAfUmUfUmAfUmAfGmGfUm GfCmAfUmAfGmUpsmUpsmU	768
S45	mCpsmUpsfAmUfGmCfAmCfCmUfA mUfAmAfAmUfAmCfApsmUpsmU	769	fUpsfGpsmUfAmUfUmUfAmUfAmGfGm UfGmCfAmUfAmGpsmUpsmU	770
S46	mCpsmApsfUmUfUmUfGmCfGmAfU mGfUmGfUmUfUmUfApsmUpsmU	771	fUpsfApsmAfAmAfCmAfCmAfUmCfGmC fAmAfAmAfUmGpsmUpsmU	772
S47	mApsmGpsfGmAfAmGfGmGfUmAfU mCfAmAfGmAfCmUfApsmUpsmU	773	fUpsfApsmGfUmCfUmUfGmAfUmAfCm CfCmUfUmCfCmUpsmUpsmU	774
S48	mGpsmGpsfAmAfGmGfGmUfAmUfC mAfAmGfAmCfUmAfApsmUpsmU	775	fUpsfUpsmAfGmUfCmUfUmGfAmUfAm CfCmCfUmUfCmCpsmUpsmU	776
S49	mUpsmUpsfCmCfAmAfUmGfUmGfC mCfCmAfGmUfCmAfApsmUpsmU	777	fUpsfUpsmGfAmCfUmGfGmGfCmAfCm AfUmUfGmGfAmApsmUpsmU	778

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S50	mApsmUpsfGmGfUmAfGmCfAmGfG mGfUmCfUmUfUmGfApsmUpsmU	779	fUpsfCpsmAfAmAfGmAfCmCfCmUfGm CfUmAfCmCfAmUpsmUpsmU	780
S51	mApsmGpsfUmGfUmGfGmUfGmUfA mAfAmGfGmAfAmUfApsmUpsmU	781	fUpsfApsmUfUmCfCmUfUmUfAmCfAm CfCmAfCmAfCmUpsmUpsmU	782
S52	mApsmUpsfUmCfAmUfUmAfGmCfC mAfUmGfGmAfUmGfApsmUpsmU	783	fUpsfCpsmAfUmCfCmAfUmGfGmCfUm AfAmUfGmAfAmUpsmUpsmU	784
S53	mUpsmUpsfCmAfUmUfAmGfCmCfA mUfGmGfAmUfGmUfApsmUpsmU	785	fUpsfApsmCfAmUfCmCfAmUfGmGfCm UfAmAfUmGfAmApsmUpsmU	786
S54	mUpsmCpsfAmUfUmAfGmCfCmAfU mGfGmAfUmGfUmAfApsmUpsmU	787	fUpsfUpsmAfCmAfUmCfCmAfUmGfGm CfUmAfAmUfGmApsmUpsmU	788
S55	mApsmUpsfUmAfGmCfCmAfUmGfG mAfUmGfUmAfUmUfApsmUpsmU	789	fUpsfApsmAfUmAfCmAfUmCfCmAfUmG fGmCfUmAfAmUpsmUpsmU	790
S56	mUpsmUpsfAmGfCmCfAmUfGmGfA mUfGmUfAmUfUmCfApsmUpsmU	791	fUpsfGpsmAfAmUfAmCfAmUfCmCfAmU fGmGfCmUfAmApsmUpsmU	792
S57	mUpsmApsfGmCfCmAfUmGfGmAfU mGfUmAfUmUfCmAfApsmUpsmU	793	fUpsfUpsmGfAmAfUmAfCmAfUmCfCmA fUmGfGmCfUmApsmUpsmU	794
S58	mApsmGpsfCmCfAmUfGmGfAmUfG mUfAmUfUmCfAmUfApsmUpsmU	795	fUpsfApsmUfGmAfAmUfAmCfAmUfCmC fAmUfGmGfCmUpsmUpsmU	796
S59	mGpsmCpsfCmAfUmGfGmAfUmGfU mAfUmUfCmAfUmGfApsmUpsmU	797	fUpsfCpsmAfUmGfAmAfUmAfCmAfUmC fCmAfUmGfGmCpsmUpsmU	798
S60	mApsmGpsfAmCfAmAfAmAfGmAfG mGfGmUfGmUfUmCfApsmUpsmU	799	fUpsfGpsmAfAmCfAmCfCmCfUmCfUm UfUmUfGmUfCmUpsmUpsmU	800
S61	mGpsmApsfCmAfAmAfAmGfAmGfG mGfUmGfUmUfCmUfApsmUpsmU	801	fUpsfApsmGfAmAfCmAfCmCfCmUfCm UfUmUfUmGfUmCpsmUpsmU	802
S62	mApsmCpsfAmAfAmAfGmAfGmGfG mUfGmUfUmCfUmCfApsmUpsmU	803	fUpsfGpsmAfGmAfAmCfAmCfCmCfUm CfUmUfUmUfGmUpsmUpsmU	804
S63	mApsmApsfAmAfGmAfGmGfGmUfG mUfUmCfUmCfUmAfApsmUpsmU	805	fUpsfUpsmAfGmAfGmAfAmCfAmCfCm CfUmCfUmUfUmUpsmUpsmU	806
S64	mApsmApsfGmAfGmGfGmUfGmUfU mCfUmCfUmAfUmGfApsmUpsmU	807	fUpsfCpsmAfUmAfGmAfGmAfAmCfAmC fCmCfUmCfUmUpsmUpsmU	808
S65	mGpsmApsfGmGfGmUfGmUfUmCfU mCfUmAfUmGfUmAfApsmUpsmU	809	fUpsfUpsmAfCmAfUmAfGmAfGmAfAmC fAmCfCmCfUmCpsmUpsmU	810
S66	mApsmGpsfGmGfUmGfUmUfCmUfC mUfAmUfGmUfAmGfApsmUpsmU	811	fUpsfCpsmUfAmCfAmUfAmGfAmGfAmA fCmAfCmCfCmUpsmUpsmU	812
S67	mGpsmGpsfUmGfUmUfCmUfCmUfA mUfGmUfAmGfGmCfApsmUpsmU	813	fUpsfGpsmCfCmUfAmCfAmUfAmGfAm GfAmAfCmAfCmCpsmUpsmU	814
S68	mGpsmUpsfGmUfUmCfUmCfUmAfU mGfUmAfGmGfCmUfApsmUpsmU	815	fUpsfApsmGfCmCfUmAfCmAfUmAfGm AfGmAfAmCfAmCpsmUpsmU	816
S69	mUpsmGpsfUmUfCmUfCmUfAmUfG mUfAmGfGmCfUmCfApsmUpsmU	817	fUpsfGpsmAfGmCfCmUfAmCfAmUfAm GfAmGfAmAfCmApsmUpsmU	818
S70	mUpsmCpsfUmAfUmGfUmAfGmGfC mUfCmCfAmAfAmAfApsmUpsmU	819	fUpsfUpsmUfUmUfGmGfAmGfCmCfUm AfCmAfUmAfGmApsmUpsmU	820
S71	mCpsmUpsfAmUfGmUfAmGfGmCfU mCfCmAfAmAfAmCfApsmUpsmU	821	fUpsfGpsmUfUmUfUmGfGmAfGmCfCm UfAmCfAmUfAmGpsmUpsmU	822

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S72	mUpsmApsfUmGfUmAfGmGfCmUfC mCfAmAfAmAfCmCfApsmUpsmU	823	fUpsfGpsmGfUmUfUmUfGmGfAmGfCm CfUmAfCmAfUmApsmUpsmU	824
S73	mApsmUpsfGmUfAmGfGmCfUmCfC mAfAmAfAmCfCmAfApsmUpsmU	825	fUpsfUpsmGfGmUfUmUfUmGfGmAfGm CfCmUfAmCfAmUpsmUpsmU	826
S74	mUpsmGpsfUmAfGmGfCmUfCmCfA mAfAmAfCmCfAmAfApsmUpsmU	827	fUpsfUpsmUfGmGfUmUfUmUfGmGfAm GfCmCfUmAfCmApsmUpsmU	828
S75	mCpsmApsfAmCfAmGfUmGfGmCfU mGfAmGfAmAfGmAfApsmUpsmU	829	fUpsfUpsmCfUmUfCmUfCmAfGmCfCm AfCmUfGmUfUmGpsmUpsmU	830
S76	mApsmCpsfAmGfUmGfGmCfUmGfA mGfAmAfGmAfCmCfApsmUpsmU	831	fUpsfGpsmGfUmCfUmUfCmUfCmAfGm CfCmAfCmUfGmUpsmUpsmU	832
S77	mGpsmUpsfGmGfCmUfGmAfGmAfA mGfAmCfCmAfAmAfApsmUpsmU	833	fUpsfUpsmUfUmGfGmUfCmUfUmCfUm CfAmGfCmCfAmCpsmUpsmU	834
S78	mGpsmApsfAmGfAmCfCmAfAmAfG mAfGmCfAmAfGmUfApsmUpsmU	835	fUpsfApsmCfUmUfGmCfUmCfUmUfUm GfGmUfCmUfUmCpsmUpsmU	836
S79	mApsmApsfGmAfCmCfAmAfAmGfA mGfCmAfAmGfUmGfApsmUpsmU	837	fUpsfCpsmAfCmUfUmGfCmUfCmUfUm UfGmGfUmCfUmUpsmUpsmU	838
S80	mApsmApsfAmAfAmGfGmAfCmCfA mGfUmUfGmGfGmCfApsmUpsmU	839	fUpsfGpsmCfCmCfAmAfCmUfGmGfUm CfCmUfUmUfUmUpsmUpsmU	840
S81	mApsmApsfAmAfGmGfAmCfCmAfG mUfUmGfGmGfCmAfApsmUpsmU	841	fUpsfUpsmGfCmCfCmAfAmCfUmGfGm UfCmCfUmUfUmUpsmUpsmU	842
S82	mApsmApsfGmAfUmAfUmGfCmCfU mGfUmGfGmAfUmCfApsmUpsmU	843	fUpsfGpsmAfUmCfCmAfCmAfGmGfCm AfUmAfUmCfUmUpsmUpsmU	844
S83	mApsmGpsfAmUfAmUfGmCfCmUfG mUfGmGfAmUfCmCfApsmUpsmU	845	fUpsfGpsmGfAmUfCmCfAmCfAmGfGm CfAmUfAmUfCmUpsmUpsmU	846
S84	mCpsmUpsfGmUfGmGfAmUfCmCfU mGfAmCfAmAfUmGfApsmUpsmU	847	fUpsfCpsmAfUmUfGmUfCmAfGmGfAm UfCmCfAmCfAmGpsmUpsmU	848
S85	mUpsmGpsfUmGfGmAfUmCfCmUfG mAfCmAfAmUfGmAfApsmUpsmU	849	fUpsfUpsmCfAmUfUmGfUmCfAmGfGm AfUmCfCmAfCmApsmUpsmU	850
S86	mGpsmApsfUmCfCmUfGmAfCmAfA mUfGmAfGmGfCmUfApsmUpsmU	851	fUpsfApsmGfCmCfUmCfAmUfUmGfUm CfAmGfGmAfUmCpsmUpsmU	852
S87	mUpsmCpsfCmUfGmAfCmAfAmUfG mAfGmGfCmUfUmAfApsmUpsmU	853	fUpsfUpsmAfAmGfCmCfUmCfAmUfUm GfUmCfAmGfGmApsmUpsmU	854
S88	mCpsmCpsfUmGfAmCfAmAfUmGfA mGfGmCfUmUfAmUfApsmUpsmU	855	fUpsfApsmUfAmAfGmCfCmUfCmAfUm UfGmUfCmAfGmGpsmUpsmU	856
S89	mCpsmUpsfGmAfCmAfAmUfGmAfG mGfCmUfUmAfUmGfApsmUpsmU	857	fUpsfCpsmAfUmAfAmGfCmCfUmCfAm UfUmGfUmCfAmGpsmUpsmU	858
S90	mUpsmGpsfAmCfAmAfUmGfAmGfG mCfUmUfAmUfGmAfApsmUpsmU	859	fUpsfUpsmCfAmUfAmAfGmCfCmUfCm AfUmUfGmUfCmApsmUpsmU	860
S91	mGpsmApsfCmAfAmUfGmAfGmGfC mUfUmAfUmGfAmAfApsmUpsmU	861	fUpsfUpsmUfCmAfUmAfAmGfCmCfUm CfAmUfUmGfUmCpsmUpsmU	862
S92	mApsmCpsfAmAfUmGfAmGfGmCfU mUfAmUfGmAfAmAfApsmUpsmU	863	fUpsfUpsmUfUmCfAmUfAmAfGmCfCm UfCmAfUmUfGmUpsmUpsmU	864
S93	mGpsmApsfGmGfAmAfGmGfGmUfA mUfCmAfAmGfAmCfApsmUpsmU	865	fUpsfGpsmUfCmUfUmGfAmUfAmCfCm CfUmUfCmCfUmCpsmUpsmU	866

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S94	mGpsmUpsfAmAfAmGfGmAfAmUfU mCfAmUfUmAfGmCfApsmUpsmU	867	fUpsfGpsmCfUmAfAmUfGmAfAmUfUm CfCmUfUmUfAmCpsmUpsmU	868
S95	mGpsmGpsfAmGfGmGfAmGfUmUf GmUfGmGfCmUfGmCfApsmUpsmU	869	fUpsfGpsmCfAmGfCmCfAmCfAmAfCm UfCmCfCmUfCmCpsmUpsmU	870
S96	mGpsmGpsfCmUfGmCfUmGfCmUf GmAfGmAfAmAfAmCfApsmUpsmU	871	fUpsfGpsmUfUmUfUmCfUmCfAmGfCm AfGmCfAmGfCmCpsmUpsmU	872
S97	mGpsmGpsfAmAfAmGfAmCfAmAfA mAfGmAfGmGfGmUfApsmUpsmU	873	fUpsfApsmCfCmCfUmCfUmUfUmUfGm UfCmUfUmUfCmCpsmUpsmU	874
S98	mCpsmUpsfGmAfGmAfAmGfAmCfC mAfAmAfGmAfGmCfApsmUpsmU	875	fUpsfGpsmCfUmCfUmUfUmGfGmUfCm UfUmCfUmCfAmGpsmUpsmU	876
S99	mApsmGpsfAmCfCmAfAmAfGmAfG mCfAmAfGmUfGmAfApsmUpsmU	877	fUpsfUpsmCfAmCfUmUfGmCfUmCfUm UfUmGfGmUfCmUpsmUpsmU	878
S100	mApsmGpsfCmAfAmGfUmGfAmCfA mAfAmUfGmUfUmGfApsmUpsmU	879	fUpsfCpsmAfAmCfAmUfUmUfGmUfCm AfCmUfUmGfCmUpsmUpsmU	880
S101	mUpsmGpsfAmCfAmAfAmUfGmUfU mGfGmAfGmGfAmGfApsmUpsmU	881	fUpsfCpsmUfCmCfUmCfCmAfAmCfAm UfUmUfGmUfCmApsmUpsmU	882
S102	mGpsmApsfCmGfGmGfUmGfUmGfA mCfAmGfCmAfGmUfApsmUpsmU	883	fUpsfApsmCfUmGfCmUfGmUfCmAfCm AfCmCfCmGfUmCpsmUpsmU	884
S103	mGpsmGpsfAmGfGmGfAmGfCmAfG mGfGmAfGmCfAmUfApsmUpsmU	885	fUpsfApsmUfGmCfUmCfCmCfUmGfCm UfCmCfCmUfCmCpsmUpsmU	886
S104	mApsmGpsfGmGfAmGfCmAfUmUfG mCfAmGfCmAfGmCfApsmUpsmU	887	fUpsfGpsmCfUmGfCmUfGmCfAmAfUm GfCmUfCmCfCmUpsmUpsmU	888
S105	mApsmGpsfUmUfGmGfGmCfAmAfG mAfAmUfGmAfAmGfApsmUpsmU	889	fUpsfCpsmUfUmCfAmUfUmCfUmUfGm CfCmCfAmAfCmUpsmUpsmU	890
S106	mCpsmCpsfUmGfUmGfGmAfUmCfC mUfGmAfCmAfAmUfApsmUpsmU	891	fUpsfApsmUfUmGfUmCfAmGfGmAfUm CfCmAfCmAfGmGpsmUpsmU	892
S107	mApsmUpsfGmAfGmGfCmUfUmAfU mGfAmAfAmUfGmCfApsmUpsmU	893	fUpsfGpsmCfAmUfUmUfCmAfUmAfAm GfCmCfUmCfAmUpsmUpsmU	894
S108	mGpsmApsfGmGfCmUfUmAfUmGfA mAfAmUfGmCfCmUfApsmUpsmU	895	fUpsfApsmGfGmCfAmUfUmUfCmAfUm AfAmGfCmCfUmCpsmUpsmU	896
S109	mApsmUpsfGmAfAmAfUmGfCmCfU mUfCmUfGmAfGmGfApsmUpsmU	897	fUpsfCpsmCfUmCfAmGfAmAfGmGfCm AfUmUfUmCfAmUpsmUpsmU	898
S110	mUpsmGpsfCmCfUmUfCmUfGmAfG mGfAmAfGmGfGmUfApsmUpsmU	899	fUpsfApsmCfCmCfUmUfCmCfUmCfAm GfAmAfGmGfCmApsmUpsmU	900
S111	mCpsmApsfGmCfAmGfUmGfAmUfU mGfAmAfGmUfAmUfApsmUpsmU	901	fUpsfApsmUfAmCfUmUfCmAfAmUfCmA fCmUfGmCfUmGpsmUpsmU	902
S112	mApsmCpsfCmAfCmUfUmAfUmUfU mCfUmAfAmAfUmCfApsmUpsmU	903	fUpsfGpsmAfUmUfUmAfGmAfAmAfUmA fAmGfUmGfGmUpsmUpsmU	904
S113	mUpsmGpsfCmUfGmUfUmGfUmUfC mAfGmAfAmGfUmUfApsmUpsmU	905	fUpsfApsmAfCmUfUmCfUmGfAmAfCmA fAmCfAmGfCmApsmUpsmU	906
S114	mUpsmUpsfCmAfGmAfAmGfUmUfG mUfUmAfGmUfGmAfApsmUpsmU	907	fUpsfUpsmCfAmCfUmAfAmCfAmAfCmU fUmCfUmGfAmApsmUpsmU	908
S115	mApsmUpsfUmAfUmAfAmGfAmUfU mUfUmUfAmGfGmUfApsmUpsmU	909	fUpsfApsmCfCmUfAmAfAmAfAmUfCmU fUmAfUmAfAmUpsmUpsmU	910

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S116	mUpsmUpsfAmUfAmAfGmAfUmUfU mUfUmAfGmGfUmGfApsmUpsmU	911	fUpsfCpsmAfCmCfUmAfAmAfAmAfUmC fUmUfAmUfAmApsmUpsmU	912
S117	mUpsmApsfUmAfAmGfAmUfUmUfU mUfAmGfGmUfGmUfApsmUpsmU	913	fUpsfApsmCfAmCfCmUfAmAfAmAfAmU fCmUfUmAfUmApsmUpsmU	914
S118	mApsmUpsfAmAfGmAfUmUfUmUfU mAfGmGfUmGfUmCfApsmUpsmU	915	fUpsfGpsmAfCmAfCmCfUmAfAmAfAmA fUmCfUmUfAmUpsmUpsmU	916
S119	mUpsmApsfAmGfAmUfUmUfUmUfA mGfGmUfGmUfCmUfApsmUpsmU	917	fUpsfApsmGfAmCfAmCfCmUfAmAfAmA fAmUfCmUfUmApsmUpsmU	918
S120	mApsmGpsfGmUfGmUfCmUfUmUfU mAfAmUfGmAfUmAfApsmUpsmU	919	fUpsfUpsmAfUmCfAmUfUmAfAmAfAmG fAmCfAmCfCmUpsmUpsmU	920
S121	mApsmApsfAmAfUmAfAmAfCmUfU mGfAmUfGmGfUmGfApsmUpsmU	921	fUpsfCpsmAfCmCfAmUfCmAfAmGfUm UfUmAfUmUfUmUpsmUpsmU	922
S122	mApsmGpsfCmAfGmUfUmUfAmUfA mUfGmUfAmUfUmCfApsmUpsmU	923	fUpsfGpsmAfAmUfAmCfAmUfAmUfAmA fAmCfUmGfCmUpsmUpsmU	924
S123	mUpsmUpsfUmAfUmAfUmGfUmAfU mUfCmAfUmGfAmGfApsmUpsmU	925	fUpsfCpsmUfCmAfUmGfAmAfUmAfCmA fUmAfUmAfAmApsmUpsmU	926
S124	mUpsmApsfUmAfUmGfUmAfUmUfC mAfUmGfAmGfUmAfApsmUpsmU	927	fUpsfUpsmAfCmUfCmAfUmGfAmAfUmA fCmAfUmAfUmApsmUpsmU	928
S125	mUpsmUpsfCmAfUmGfAmGfUmAfA mUfGmUfGmAfUmAfApsmUpsmU	929	fUpsfUpsmAfUmCfAmCfAmUfUmAfCmU fCmAfUmGfAmApsmUpsmU	930
S126	mCpsmApsfUmGfAmGfUmAfAmUfG mUfGmAfUmAfUmAfApsmUpsmU	931	fUpsfUpsmAfUmAfUmCfAmCfAmUfUmA fCmUfCmAfUmGpsmUpsmU	932
S127	mUpsmUpsfGmUfUmUfUmAfUmUfU mAfAmGfUmUfAmUfApsmUpsmU	933	fUpsfApsmUfAmAfCmUfUmAfAmAfUmA fAmAfAmCfAmApsmUpsmU	934
S128	mUpsmApsfUmUfUmAfAmGfUmUfA mUfGmUfUmUfAmAfApsmUpsmU	935	fUpsfUpsmUfAmAfAmCfAmUfAmAfCmU fUmAfAmAfUmApsmUpsmU	936
S129	mApsmGpsfUmAfUmAfUmUfUmCfA mGfGmAfAmGfGmUfApsmUpsmU	937	fUpsfApsmCfCmUfUmCfCmUfGmAfAm AfUmAfUmAfCmUpsmUpsmU	938
S130	mGpsmUpsfAmUfAmUfUmUfCmAfG mGfAmAfGmGfUmUfApsmUpsmU	939	fUpsfApsmAfCmCfUmUfCmCfUmGfAm AfAmUfAmUfAmCpsmUpsmU	940
S131	mUpsmUpsfAmAfUmAfGmUfUmUfA mUfUmUfGmGfGmAfApsmUpsmU	941	fUpsfUpsmCfCmCfAmAfAmUfAmAfAmC fUmAfUmUfAmApsmUpsmU	942
S132	mGpsmApsfAmCfAmAfUmCfUmAfA mUfGmUfGmUfGmGfApsmUpsmU	943	fUpsfCpsmCfAmCfAmCfAmUfUmAfGmA fUmUfGmUfUmCpsmUpsmU	944
S133	mGpsmUpsfUmUfGmGfUmAfUmUfC mCfAmAfGmUfGmGfApsmUpsmU	945	fUpsfCpsmCfAmCfUmUfGmGfAmAfUm AfCmCfAmAfAmCpsmUpsmU	946
S134	mGpsmGpsfGmUfCmUfUmUfUmUfC mAfGmAfAmUfCmUfApsmUpsmU	947	fUpsfApsmGfAmUfUmCfUmGfAmAfAmA fAmGfAmCfCmCpsmUpsmU	948
S135	mUpsmApsfAmAfGmGfAmAfUmUfC mAfUmUfAmGfCmCfApsmUpsmU	949	fUpsfGpsmGfCmUfAmAfUmGfAmAfUm UfCmCfUmUfUmApsmUpsmU	950
S136	mApsmApsfAmGfGmAfAmUfUmCfA mUfUmAfGmCfCmAfApsmUpsmU	951	fUpsfUpsmGfGmCfUmAfAmUfGmAfAm UfUmCfCmUfUmUpsmUpsmU	952
S137	mGpsmGpsfAmAfUmUfCmAfUmUfA mGfCmCfAmUfGmGfApsmUpsmU	953	fUpsfCpsmCfAmUfGmGfCmUfAmAfUm GfAmAfUmUfCmCpsmUpsmU	954

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S138	mCpsmApsfUmUfAmGfCmCfAmUfG mGfAmUfGmUfAmUfApsmUpsmU	955	fUpsfApsmUfAmCfAmUfCmCfAmUfGm GfCmUfAmAfUmGpsmUpsmU	956
S139	mUpsmGpsfUmGfGmCfUmGfCmUf GmCfUmGfAmGfAmAfApsmUpsmU	957	fUpsfUpsmUfCmUfCmAfGmCfAmGfCm AfGmCfCmAfCmApsmUpsmU	958
S140	mGpsmCpsfUmGfAmGfAmAfAmAfC mCfAmAfAmCfAmGfApsmUpsmU	959	fUpsfCpsmUfGmUfUmUfGmGfUmUfUm UfCmUfCmAfGmCpsmUpsmU	960
S141	mApsmApsfUmGfAmGfGmCfUmUfA mUfGmAfAmAfUmGfApsmUpsmU	961	fUpsfCpsmAfUmUfUmCfAmUfAmAfGm CfCmUfCmAfUmUpsmUpsmU	962
S142	mCpsmUpsfUmAfUmGfAmAfAmUfG mCfCmUfUmCfUmGfApsmUpsmU	963	fUpsfCpsmAfGmAfAmGfGmCfAmUfUm UfCmAfUmAfAmGpsmUpsmU	964
S143	mApsmGpsfGmGfAmGfUmGfGmUf GmCfAmUfGmGfUmGfApsmUpsmU	965	fUpsfCpsmAfCmCfAmUfGmCfAmCfCm AfCmUfCmCfCmUpsmUpsmU	966
S144	mGpsmApsfGmUfGmGfUmGfCmAfU mGfGmUfGmUfGmGfApsmUpsmU	967	fUpsfCpsmCfAmCfAmCfCmAfUmGfCm AfCmCfAmCfUmCpsmUpsmU	968
S145	mApsmGpsfGmAfAmUfUmCfAmUfU mAfGmCfCmAfUmGfApsmUpsmU	969	fUpsfCpsmAfUmGfGmCfUmAfAmUfGm AfAmUfUmCfCmUpsmUpsmU	970
S146	mCpsmApsfGmAfAmGfCmAfGmCfA mGfGmAfAmAfGmAfApsmUpsmU	971	fUpsfUpsmCfUmUfUmCfCmUfGmCfUm GfCmUfUmCfUmGpsmUpsmU	972
S147	mUpsmGpsfGmUfGmUfAmAfAmGfG mAfAmUfUmCfAmUfApsmUpsmU	973	fUpsfApsmUfGmAfAmUfUmCfCmUfUm UfAmCfAmCfCmApsmUpsmU	974
S148	mGpsmGpsfGmUfGmUfUmCfUmCfU mAfUmGfUmAfGmGfApsmUpsmU	975	fUpsfCpsmCfUmAfCmAfUmAfGmAfGm AfAmCfAmCfCmCpsmUpsmU	976
S149	mApsmGpsfUmGfGmCfCmAfUmUfC mGfAmCfGmAfCmAfApsmUpsmU	977	fUpsfUpsmGfUmCfGmUfCmGfAmAfUm GfGmCfCmAfCmUpsmUpsmU	978
S150	mGpsmApsfGmUfGmGfCmCfAmUfU mCfGmAfCmGfAmCfApsmUpsmU	979	fUpsfGpsmUfCmGfUmCfGmAfAmUfGm GfCmCfAmCfUmCpsmUpsmU	980
S151	mCpsmApsfGmUfGmUfGmGfUmGfU mAfAmAfGmGfAmAfApsmUpsmU	981	fUpsfUpsmUfCmCfUmUfUmAfCmAfCm CfAmCfAmCfUmGpsmUpsmU	982
S152	mGpsmUpsfGmUfGmGfUmGfUmAfA mAfGmGfAmAfUmUfApsmUpsmU	983	fUpsfApsmAfUmUfCmCfUmUfUmAfCmA fCmCfAmCfAmCpsmUpsmU	984
S153	mUpsmGpsfGmCfAmAfCmAfGmUfG mGfCmUfGmAfGmAfApsmUpsmU	985	fUpsfUpsmCfUmCfAmGfCmCfAmCfUm GfUmUfGmCfCmApsmUpsmU	986
S154	mApsmApsfAmGfAmGfCmAfAmGfU mGfAmCfAmAfAmUfApsmUpsmU	987	fUpsfApsmUfUmUfGmUfCmAfCmUfUm GfCmUfCmUfUmUpsmUpsmU	988
S155	mCpsmApsfAmGfUmGfAmCfAmAfA mUfGmUfUmGfGmAfApsmUpsmU	989	fUpsfUpsmCfCmAfAmCfAmUfUmUfGm UfCmAfCmUfUmGpsmUpsmU	990
S156	mApsmGpsfUmGfAmCfAmAfAmUfG mUfUmGfGmAfGmGfApsmUpsmU	991	fUpsfCpsmCfUmCfCmAfAmCfAmUfUm UfGmUfCmAfCmUpsmUpsmU	992
S157	mCpsmGpsfGmGfUmGfUmGfAmCfA mGfCmAfGmUfAmGfApsmUpsmU	993	fUpsfCpsmUfAmCfUmGfCmUfGmUfCm AfCmAfCmCfCmGpsmUpsmU	994
S158	mGpsmCpsfAmGfGmGfAmGfCmAfU mUfGmCfAmGfCmAfApsmUpsmU	995	fUpsfUpsmGfCmUfGmCfAmAfUmGfCm UfCmCfCmUfGmCpsmUpsmU	996
S159	mGpsmApsfGmCfAmUfUmGfCmAfG mCfAmGfCmCfAmCfApsmUpsmU	997	fUpsfGpsmUfGmGfCmUfGmCfUmGfCm AfAmUfGmCfUmCpsmUpsmU	998

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S160	mUpsmCpsfAmAfAmAfAmGfGmAfC mCfAmGfUmUfGmGfApsmUpsmU	999	fUpsfCpsmCfAmAfCmUfGmGfUmCfCm UfUmUfUmUfGmApsmUpsmU	1000
S161	mApsmGpsfGmAfCmCfAmGfUmUfG mGfGmCfAmAfGmAfApsmUpsmU	1001	fUpsfUpsmCfUmUfGmCfCmCfAmAfCm UfGmGfUmCfCmUpsmUpsmU	1002
S162	mGpsmApsfCmCfAmGfUmUfGmGfG mCfAmAfGmAfAmUfApsmUpsmU	1003	fUpsfApsmUfUmCfUmUfGmCfCmCfAm AfCmUfGmGfUmCpsmUpsmU	1004
S163	mApsmCpsfCmAfGmUfUmGfGmGfC mAfAmGfAmAfUmGfApsmUpsmU	1005	fUpsfCpsmAfUmUfCmUfUmGfCmCfCm AfAmCfUmGfGmUpsmUpsmU	1006
S164	mCpsmApsfGmUfUmGfGmGfCmAfA mGfAmAfUmGfAmAfApsmUpsmU	1007	fUpsfUpsmUfCmAfUmUfCmUfUmGfCm CfCmAfAmCfUmGpsmUpsmU	1008
S165	mGpsmUpsfUmGfGmGfCmAfAmGfA mAfUmGfAmAfGmAfApsmUpsmU	1009	fUpsfUpsmCfUmUfCmAfUmUfCmUfUm GfCmCfCmAfAmCpsmUpsmU	1010
S166	mApsmUpsfAmUfGmCfCmUfGmUfG mGfAmUfCmCfUmGfApsmUpsmU	1011	fUpsfCpsmAfGmGfAmUfCmCfAmCfAm GfGmCfAmUfAmUpsmUpsmU	1012
S167	mUpsmGpsfCmCfUmGfUmGfGmAfU mCfCmUfGmAfCmAfApsmUpsmU	1013	fUpsfUpsmGfUmCfAmGfGmAfUmCfCm AfCmAfGmGfCmApsmUpsmU	1014
S168	mGpsmCpsfCmUfGmUfGmGfAmUfC mCfUmGfAmCfAmAfApsmUpsmU	1015	fUpsfUpsmUfGmUfCmAfGmGfAmUfCm CfAmCfAmGfGmCpsmUpsmU	1016
S169	mUpsmUpsfCmUfGmAfGmGfAmAfG mGfGmUfAmUfCmAfApsmUpsmU	1017	fUpsfUpsmGfAmUfAmCfCmCfUmUfCm CfUmCfAmGfAmApsmUpsmU	1018
S170	mGpsmApsfAmGfGmGfUmAfUmCfA mAfGmAfCmUfAmCfApsmUpsmU	1019	fUpsfGpsmUfAmGfUmCfUmUfGmAfUm AfCmCfCmUfUmCpsmUpsmU	1020
S171	mApsmGpsfGmGfUmAfUmCfAmAfG mAfCmUfAmCfGmAfApsmUpsmU	1021	fUpsfUpsmCfGmUfAmGfUmCfUmUfGm AfUmAfCmCfCmUpsmUpsmU	1022
S172	mUpsmApsfUmCfAmAfGmAfCmUfA mCfGmAfAmCfCmUfApsmUpsmU	1023	fUpsfApsmGfGmUfUmCfGmUfAmGfUm CfUmUfGmAfUmApsmUpsmU	1024
S173	mApsmUpsfCmAfAmGfAmCfUmAfC mGfAmAfCmCfUmGfApsmUpsmU	1025	fUpsfCpsmAfGmGfUmUfCmGfUmAfGm UfCmUfUmGfAmUpsmUpsmU	1026
S174	mCpsmCpsfUmGfAmAfGmCfCmUfA mAfGmAfAmAfUmAfApsmUpsmU	1027	fUpsfUpsmAfUmUfUmCfUmUfAmGfGm CfUmUfCmAfGmGpsmUpsmU	1028
S175	mGpsmApsfAmGfCmCfUmAfAmGfA mAfAmUfAmUfCmUfApsmUpsmU	1029	fUpsfApsmGfAmUfAmUfUmUfCmUfUm AfGmGfCmUfUmCpsmUpsmU	1030
S176	mCpsmCpsfUmAfAmGfAmAfAmUfA mUfCmUfUmUfGmCfApsmUpsmU	1031	fUpsfGpsmCfAmAfAmGfAmUfAmUfUm UfCmUfUmAfGmGpsmUpsmU	1032
S177	mUpsmApsfAmGfAmAfAmUfAmUfC mUfUmUfGmCfUmCfApsmUpsmU	1033	fUpsfGpsmAfGmCfAmAfAmGfAmUfAm UfUmUfCmUfUmApsmUpsmU	1034
S178	mUpsmGpsfUmAfCmAfAmGfUmGfC mUfCmAfGmUfUmCfApsmUpsmU	1035	fUpsfGpsmAfAmCfUmGfAmGfCmAfCm UfUmGfUmAfCmApsmUpsmU	1036
S179	mGpsmUpsfGmCfUmCfAmGfUmUfC mCfAmAfUmGfUmGfApsmUpsmU	1037	fUpsfCpsmAfCmAfUmUfGmGfAmAfCm UfGmAfGmCfAmCpsmUpsmU	1038
S180	mCpsmUpsfCmAfGmUfUmCfCmAfA mUfGmUfGmCfCmApsmUpsmU	1039	fUpsfGpsmGfGmCfAmCfAmUfUmGfGm AfAmCfUmGfAmGpsmUpsmU	1040
S181	mUpsmGpsfAmCfAmUfUmUfCmUfC mAfAmAfGmUfUmUfApsmUpsmU	1041	fUpsfApsmAfAmCfUmUfUmGfAmGfAmA fAmUfGmUfCmApsmUpsmU	1042

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S182	mApsmApsfGmUfCmUfUmCfCmAfU mCfAmGfCmAfGmUfApsmUpsmU	1043	fUpsfApsmCfUmGfCmUfGmAfUmGfGm AfAmGfAmCfUmUpsmUpsmU	1044
S183	mApsmGpsfCmAfGmUfGmAfUmUfG mAfAmGfUmAfUmCfApsmUpsmU	1045	fUpsfGpsmAfUmAfCmUfUmCfAmAfUm CfAmCfUmGfCmUpsmUpsmU	1046
S184	mGpsmCpsfAmGfUmGfAmUfUmGfA mAfGmUfAmUfCmUfApsmUpsmU	1047	fUpsfApsmGfAmUfAmCfUmUfCmAfAmU fCmAfCmUfGmCpsmUpsmU	1048
S185	mCpsmApsfGmUfGmAfUmUfGmAfA mGfUmAfUmCfUmGfApsmUpsmU	1049	fUpsfCpsmAfGmAfUmAfCmUfUmCfAmA fUmCfAmCfUmGpsmUpsmU	1050
S186	mGpsmApsfUmUfGmAfAmGfUmAfU mCfUmGfUmAfCmCfApsmUpsmU	1051	fUpsfGpsmGfUmAfCmAfGmAfUmAfCm UfUmCfAmAfUmCpsmUpsmU	1052
S187	mApsmUpsfUmGfAmAfGmUfAmUfC mUfGmUfAmCfCmUfApsmUpsmU	1053	fUpsfApsmGfGmUfAmCfAmGfAmUfAm CfUmUfCmAfAmUpsmUpsmU	1054
S188	mUpsmUpsfGmAfAmGfUmAfUmCfU mGfUmAfCmCfUmGfApsmUpsmU	1055	fUpsfCpsmAfGmGfUmAfCmAfGmAfUm AfCmUfUmCfAmApsmUpsmU	1056
S189	mUpsmCpsfAmGfCmAfUmUfUmCfG mGfUmGfCmUfUmCfApsmUpsmU	1057	fUpsfGpsmAfAmGfCmAfCmCfGmAfAm AfUmGfCmUfGmApsmUpsmU	1058
S190	mUpsmUpsfCmCfCmUfUmUfCmAfC mUfGmAfAmGfUmGfApsmUpsmU	1059	fUpsfCpsmAfCmUfUmCfAmGfUmGfAm AfAmGfGmGfAmApsmUpsmU	1060
S191	mCpsmApsfCmUfGmAfAmGfUmGfA mAfUmAfCmAfUmGfApsmUpsmU	1061	fUpsfCpsmAfUmGfUmAfUmUfCmAfCm UfUmCfAmGfUmGpsmUpsmU	1062
S192	mUpsmGpsfAmAfGmUfGmAfAmUfA mCfAmUfGmGfUmAfApsmUpsmU	1063	fUpsfUpsmAfCmCfAmUfGmUfAmUfUm CfAmCfUmUfCmApsmUpsmU	1064
S193	mGpsmApsfAmGfUmGfAmAfUmAfC mAfUmGfGmUfAmGfApsmUpsmU	1065	fUpsfCpsmUfAmCfCmAfUmGfUmAfUm UfCmAfCmUfUmCpsmUpsmU	1066
S194	mGpsmUpsfGmAfAmUfAmCfAmUfG mGfUmAfGmCfAmGfApsmUpsmU	1067	fUpsfCpsmUfGmCfUmAfCmCfAmUfGm UfAmUfUmCfAmCpsmUpsmU	1068
S195	mUpsmUpsfAmAfAmAfAmCfAmCfC mUfAmAfGmUfGmAfApsmUpsmU	1069	fUpsfUpsmCfAmCfUmUfAmGfGmUfGm UfUmUfUmUfAmApsmUpsmU	1070
S196	mUpsmApsfAmGfUmGfAmCfUmAfC mCfAmCfUmUfAmUfApsmUpsmU	1071	fUpsfApsmUfAmAfGmUfGmGfUmAfGm UfCmAfCmUfUmApsmUpsmU	1072
S197	mUpsmUpsfUmCfUmAfAmAfUmCfC mUfCmAfCmUfAmUfApsmUpsmU	1073	fUpsfApsmUfAmGfUmGfAmGfGmAfUm UfUmAfGmAfAmApsmUpsmU	1074
S198	mGpsmCpsfUmGfUmUfGmUfUmCfA mGfAmAfGmUfUmGfApsmUpsmU	1075	fUpsfCpsmAfAmCfUmUfCmUfGmAfAm CfAmAfCmAfGmCpsmUpsmU	1076
S199	mCpsmUpsfGmUfUmGfUmUfCmAfG mAfAmGfUmUfGmUfApsmUpsmU	1077	fUpsfApsmCfAmAfCmUfUmCfUmGfAmA fCmAfAmCfAmGpsmUpsmU	1078
S200	mGpsmUpsfUmGfUmUfCmAfGmAfA mGfUmUfGmUfUmAfApsmUpsmU	1079	fUpsfUpsmAfAmCfAmAfCmUfUmCfUm GfAmAfCmAfAmCpsmUpsmU	1080
S201	mGpsmUpsfUmCfAmGfAmAfGmUfU mGfUmUfAmGfUmGfApsmUpsmU	1081	fUpsfCpsmAfCmUfAmAfCmAfAmCfUmU fCmUfGmAfAmCpsmUpsmU	1082
S202	mApsmApsfGmUfUmGfUmUfAmGfU mGfAmUfUmUfGmCfApsmUpsmU	1083	fUpsfGpsmCfAmAfAmUfCmAfCmUfAmA fCmAfAmCfUmUpsmUpsmU	1084
S203	mUpsmUpsfUmAfGmGfUmGfUmCfU mUfUmUfAmAfUmGfApsmUpsmU	1085	fUpsfCpsmAfUmUfAmAfAmAfGmAfCmA fCmCfUmAfAmApsmUpsmU	1086

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S204	mUpsmUpsfAmGfGmUfGmUfCmUfU mUfUmAfAmUfGmAfApsmUpsmU	1087	fUpsfUpsmCfAmUfUmAfAmAfAmGfAmC fAmCfCmUfAmApsmUpsmU	1088
S205	mGpsmGpsfUmGfUmCfUmUfUmUfA mAfUmGfAmUfAmCfApsmUpsmU	1089	fUpsfGpsmUfAmUfCmAfUmUfAmAfAmA fGmAfCmAfCmCpsmUpsmU	1090
S206	mGpsmUpsfGmUfCmUfUmUfUmAfA mUfGmAfUmAfCmUfApsmUpsmU	1091	fUpsfApsmGfUmAfUmCfAmUfUmAfAmA fAmGfAmCfAmCpsmUpsmU	1092
S207	mUpsmUpsfUmUfAmAfUmGfAmUfA mCfUmGfUmCfUmAfApsmUpsmU	1093	fUpsfUpsmAfGmAfCmAfGmUfAmUfCm AfUmUfAmAfAmApsmUpsmU	1094
S208	mUpsmApsfUmGfCmAfCmCfUmAfU mAfAmAfUmAfCmUfApsmUpsmU	1095	fUpsfApsmGfUmAfUmUfUmAfUmAfGm GfUmGfCmAfUmApsmUpsmU	1096
S209	mApsmUpsfGmCfAmCfCmUfAmUfA mAfAmUfAmCfUmAfApsmUpsmU	1097	fUpsfUpsmAfGmUfAmUfUmUfAmUfAm GfGmUfGmCfAmUpsmUpsmU	1098
S210	mUpsmApsfUmUfUmUfUmAfUmCfC mCfAmUfCmUfCmAfApsmUpsmU	1099	fUpsfUpsmGfAmGfAmUfGmGfGmAfUm AfAmAfAmAfUmApsmUpsmU	1100
S211	mApsmApsfGmGfAmGfGmAfAmUfU mUfUmAfGmAfAmGfApsmUpsmU	1101	fUpsfCpsmUfUmCfUmAfAmAfAmUfUmC fCmUfCmCfUmUpsmUpsmU	1102
S212	mApsmGpsfGmAfGmGfAmAfUmUfU mUfAmGfAmAfGmAfApsmUpsmU	1103	fUpsfUpsmCfUmUfCmUfAmAfAmAfUmU fCmCfUmCfCmUpsmUpsmU	1104
S213	mGpsmApsfAmUfUmUfUmAfGmAfA mGfAmGfGmUfAmGfApsmUpsmU	1105	fUpsfCpsmUfAmCfCmUfCmUfUmCfUm AfAmAfAmUfUmCpsmUpsmU	1106
S214	mGpsmGpsfUmAfGmAfGmAfAmAfA mUfGmGfAmAfCmAfApsmUpsmU	1107	fUpsfUpsmGfUmUfCmCfAmUfUmUfUm CfUmCfUmAfCmCpsmUpsmU	1108
S215	mGpsmGpsfAmAfCmAfUmUfAmAfC mCfCmUfAmCfAmCfApsmUpsmU	1109	fUpsfGpsmUfGmUfAmGfGmGfUmUfAm AfUmGfUmUfCmCpsmUpsmU	1110
S216	mUpsmUpsfUmAfAmAfUmGfUmUfG mCfCmAfAmAfUmAfApsmUpsmU	1111	fUpsfUpsmAfUmUfUmGfGmCfAmAfCm AfUmUfUmAfAmApsmUpsmU	1112
S217	mCpsmCpsfAmAfAmUfAmUfAmUfG mAfAmUfUmCfUmAfApsmUpsmU	1113	fUpsfUpsmAfGmAfAmUfUmCfAmUfAmU fAmUfUmUfGmGpsmUpsmU	1114
S218	mUpsmCpsfUmCfUmUfUmCfAmGfG mGfAmAfGmAfUmCfApsmUpsmU	1115	fUpsfGpsmAfUmCfUmUfCmCfCmUfGm AfAmAfGmAfGmApsmUpsmU	1116
S219	mApsmGpsfGmGfAmAfGmAfUmCfU mAfUmUfAmAfCmUfApsmUpsmU	1117	fUpsfApsmGfUmUfAmAfUmAfGmAfUm CfUmUfCmCfCmUpsmUpsmU	1118
S220	mGpsmUpsfGmCfUmGfAmAfAmAfU mAfAmAfCmUfUmGfApsmUpsmU	1119	fUpsfCpsmAfAmGfUmUfUmAfUmUfUm UfCmAfGmCfAmCpsmUpsmU	1120
S221	mGpsmCpsfUmGfAmAfAmAfUmAfA mAfCmUfUmGfAmUfApsmUpsmU	1121	fUpsfApsmUfCmAfAmGfUmUfUmAfUm UfUmUfCmAfGmCpsmUpsmU	1122
S222	mCpsmUpsfGmAfAmAfAmUfAmAfA mCfUmUfGmAfUmGfApsmUpsmU	1123	fUpsfCpsmAfUmCfAmAfGmUfUmUfAm UfUmUfUmCfAmGpsmUpsmU	1124
S223	mCpsmUpsfCmUfUmUfUmUfAmAfU mUfAmUfUmCfUmGfApsmUpsmU	1125	fUpsfCpsmAfGmAfAmUfAmAfUmUfAmA fAmAfAmGfAmGpsmUpsmU	1126
S224	mUpsmApsfAmAfAmGfUmCfAmCfU mAfGmUfAmGfAmAfApsmUpsmU	1127	fUpsfUpsmUfCmUfAmCfUmAfGmUfGm AfCmUfUmUfUmApsmUpsmU	1128
S225	mApsmApsfAmAfGmUfCmAfCmUfA mGfUmAfGmAfAmAfApsmUpsmU	1129	fUpsfUpsmUfUmCfUmAfCmUfAmGfUm GfAmCfUmUfUmUpsmUpsmU	1130

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S226	mApsmApsfGmUfCmAfCmUfAmGfU mAfGmAfAmAfGmUfApsmUpsmU	1131	fUpsfApsmCfUmUfUmCfUmAfCmUfAm GfUmGfAmCfUmUpsmUpsmU	1132
S227	mGpsmUpsfCmAfCmUfAmGfUmAfG mAfAmAfGmUfAmUfApsmUpsmU	1133	fUpsfApsmUfAmCfUmUfUmCfUmAfCm UfAmGfUmGfAmCpsmUpsmU	1134
S228	mCpsmApsfCmUfAmGfUmAfGmAfA mAfGmUfAmUfAmAfApsmUpsmU	1135	fUpsfUpsmUfAmUfAmCfUmUfUmCfUm AfCmUfAmGfUmGpsmUpsmU	1136
S229	mApsmApsfUmAfUmUfCmUfAmGfA mCfAmUfGmCfUmAfApsmUpsmU	1137	fUpsfUpsmAfGmCfAmUfGmUfCmUfAm GfAmAfUmAfUmUpsmUpsmU	1138
S230	mCpsmUpsfAmGfCmAfGmUfUmUfA mUfAmUfGmUfAmUfApsmUpsmU	1139	fUpsfApsmUfAmCfAmUfAmUfAmAfAmC fUmGfCmUfAmGpsmUpsmU	1140
S231	mUpsmApsfGmCfAmGfUmUfUmAfU mAfUmGfUmAfUmUfApsmUpsmU	1141	fUpsfApsmAfUmAfCmAfUmAfUmAfAmA fCmUfGmCfUmApsmUpsmU	1142
S232	mUpsmUpsfAmUfAmUfGmUfAmUfU mCfAmUfGmAfGmUfApsmUpsmU	1143	fUpsfApsmCfUmCfAmUfGmAfAmUfAmC fAmUfAmUfAmApsmUpsmU	1144
S233	mApsmUpsfAmUfGmUfAmUfUmCfA mUfGmAfGmUfAmAfApsmUpsmU	1145	fUpsfUpsmUfAmCfUmCfAmUfGmAfAm UfAmCfAmUfAmUpsmUpsmU	1146
S234	mApsmUpsfGmUfAmUfUmCfAmUfG mAfGmUfAmAfUmGfApsmUpsmU	1147	fUpsfCpsmAfUmUfAmCfUmCfAmUfGm AfAmUfAmCfAmUpsmUpsmU	1148
S235	mApsmApsfGmGfAmGfGmAfAmUfG mAfGmUfGmAfCmUfApsmUpsmU	1149	fUpsfApsmGfUmCfAmCfUmCfAmUfUm CfCmUfCmCfUmUpsmUpsmU	1150
S236	mApsmGpsfGmAfGmGfAmAfUmGfA mGfUmGfAmCfUmAfApsmUpsmU	1151	fUpsfUpsmAfGmUfCmAfCmUfCmAfUm UfCmCfUmCfCmUpsmUpsmU	1152
S237	mGpsmGpsfAmGfGmAfAmUfGmAfG mUfGmAfCmUfAmUfApsmUpsmU	1153	fUpsfApsmUfAmGfUmCfAmCfUmCfAm UfUmCfCmUfCmCpsmUpsmU	1154
S238	mApsmApsfUmGfAmGfUmGfAmCfU mAfUmAfAmGfGmAfApsmUpsmU	1155	fUpsfUpsmCfCmUfUmAfUmAfGmUfCm AfCmUfCmAfUmUpsmUpsmU	1156
S239	mGpsmApsfGmUfGmAfCmUfAmUfA mAfGmGfAmUfGmGfApsmUpsmU	1157	fUpsfCpsmCfAmUfCmCfUmUfAmUfAm GfUmCfAmCfUmCpsmUpsmU	1158
S240	mGpsmUpsfGmAfCmUfAmUfAmAfG mGfAmUfGmGfUmUfApsmUpsmU	1159	fUpsfApsmAfCmCfAmUfCmCfUmUfAmU fAmGfUmCfAmCpsmUpsmU	1160
S241	mUpsmGpsfAmCfUmAfUmAfAmGfG mAfUmGfGmUfUmAfApsmUpsmU	1161	fUpsfUpsmAfAmCfCmAfUmCfCmUfUmA fUmAfGmUfCmApsmUpsmU	1162
S242	mApsmCpsfUmAfUmAfAmGfGmAfU mGfGmUfUmAfCmCfApsmUpsmU	1163	fUpsfGpsmGfUmAfAmCfCmAfUmCfCm UfUmAfUmAfGmUpsmUpsmU	1164
S243	mCpsmUpsfAmUfAmAfGmGfAmUfG mGfUmUfAmCfCmAfApsmUpsmU	1165	fUpsfUpsmGfGmUfAmAfCmCfAmUfCm CfUmUfAmUfAmGpsmUpsmU	1166
S244	mUpsmApsfAmGfGmAfUmGfGmUfU mAfCmCfAmUfAmGfApsmUpsmU	1167	fUpsfCpsmUfAmUfGmGfUmAfAmCfCm AfUmCfCmUfUmApsmUpsmU	1168
S245	mApsmApsfGmGfAmUfGmGfUmUfA mCfCmAfUmAfGmAfApsmUpsmU	1169	fUpsfUpsmCfUmAfUmGfGmUfAmAfCm CfAmUfCmCfUmUpsmUpsmU	1170
S246	mApsmUpsfGmGfUmUfAmCfCmAfU mAfGmAfAmAfCmUfApsmUpsmU	1171	fUpsfApsmGfUmUfUmCfUmAfUmGfGm UfAmAfCmCfAmUpsmUpsmU	1172
S247	mGpsmCpsfUmAfAmGfCmUfGmCfA mUfGmUfGmUfCmAfApsmUpsmU	1173	fUpsfUpsmGfAmCfAmCfAmUfGmCfAm GfCmUfUmAfGmCpsmUpsmU	1174

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S248	mGpsmCpsfUmGfCmAfUmGfUmGfU mCfAmUfCmUfUmAfApsmUpsmU	1175	fUpsfUpsmAfAmGfAmUfGmAfCmA fUmGfCmAfGmCpsmUpsmU	1176
S249	mUpsmGpsfCmAfUmGfUmGfUmCfA mUfCmUfUmAfCmAfApsmUpsmU	1177	fUpsfUpsmGfUmAfAmGfAmUfGmAfCm AfCmAfUmGfCmApsmUpsmU	1178
S250	mGpsmApsfGmAfGmAfAmAfUmGfG mUfAmAfGmUfUmUfApsmUpsmU	1179	fUpsfApsmAfAmCfUmUfAmCfCmAfUmU fUmCfUmCfUmCpsmUpsmU	1180
S251	mGpsmApsfGmAfAmAfUmGfGmUfA mAfGmUfUmUfCmUfApsmUpsmU	1181	fUpsfApsmGfAmAfAmCfUmUfAmCfCmA fUmUfUmCfUmCpsmUpsmU	1182
S252	mGpsmGpsfUmAfAmGfUmUfUmCfU mUfGmUfUmUfUmAfApsmUpsmU	1183	fUpsfUpsmAfAmAfAmCfAmAfGmAfAmA fCmUfUmAfCmCpsmUpsmU	1184
S253	mCpsmUpsfUmGfUmUfUmUfAmUfU mUfAmAfGmUfUmAfApsmUpsmU	1185	fUpsfUpsmAfAmCfUmUfAmAfAmUfAmA fAmAfCmAfAmGpsmUpsmU	1186
S254	mUpsmGpsfUmUfUmUfAmUfUmUfA mAfGmUfUmAfUmGfApsmUpsmU	1187	fUpsfCpsmAfUmAfAmCfUmUfAmAfAmU fAmAfAmAfCmApsmUpsmU	1188
S255	mUpsmUpsfAmAfGmUfUmAfUmGfU mUfUmAfAmGfCmAfApsmUpsmU	1189	fUpsfUpsmGfCmUfUmAfAmAfCmAfUmA fAmCfUmUfAmApsmUpsmU	1190
S256	mApsmApsfGmUfUmAfUmGfUmUfU mAfAmGfCmAfAmGfApsmUpsmU	1191	fUpsfCpsmUfUmGfCmUfUmAfAmAfCm AfUmAfAmCfUmUpsmUpsmU	1192
S257	mUpsmApsfUmAfUmUfUmCfAmGfG mAfAmGfGmUfUmAfApsmUpsmU	1193	fUpsfUpsmAfAmCfCmUfUmCfCmUfGm AfAmAfUmAfUmApsmUpsmU	1194
S258	mUpsmUpsfUmUfAmAfAmUfCmUfA mCfCmUfAmAfAmGfApsmUpsmU	1195	fUpsfCpsmUfUmUfAmGfGmUfAmGfAm UfUmUfAmAfAmApsmUpsmU	1196
S259	mApsmGpsfUmGfUmUfUmCfUmUfC mCfCmUfUmAfAmUfApsmUpsmU	1197	fUpsfApsmUfUmAfAmGfGmGfAmAfGm AfAmAfCmAfCmUpsmUpsmU	1198
S260	mUpsmUpsfAmUfAmUfAmUfCmUfU mAfAmUfAmGfUmUfApsmUpsmU	1199	fUpsfApsmAfCmUfAmUfUmAfAmGfAmU fAmUfAmUfAmApsmUpsmU	1200
S261	mUpsmCpsfUmUfAmAfUmAfGmUfU mUfAmUfUmUfGmGfApsmUpsmU	1201	fUpsfCpsmCfAmAfAmUfAmAfAmCfUmA fUmUfAmAfGmApsmUpsmU	1202
S262	mApsmUpsfAmGfUmUfUmAfUmUfU mGfGmGfAmCfCmAfApsmUpsmU	1203	fUpsfUpsmGfGmUfCmCfCmAfAmAfUm AfAmAfCmUfAmUpsmUpsmU	1204
S263	mCpsmCpsfAmAfGmUfGmGfCmCfU mGfAmGfGmAfUmCfApsmUpsmU	1205	fUpsfGpsmAfUmCfCmUfCmAfGmGfCm CfAmCfUmUfGmGpsmUpsmU	1206
S264	mApsmApsfGmUfGmGfCmCfUmGfA mGfGmAfUmCfAmAfApsmUpsmU	1207	fUpsfUpsmUfGmAfUmCfCmUfCmAfGm GfCmCfAmCfUmUpsmUpsmU	1208
S265	mCpsmUpsfAmGfGmUfUmUfAmUfU mUfUmGfCmAfGmAfApsmUpsmU	1209	fUpsfUpsmCfUmGfCmAfAmAfAmUfAmA fAmCfCmUfAmGpsmUpsmU	1210
S266	mApsmApsfGmUfUmAfUmUfCmAfG mCfCmUfCmAfUmAfApsmUpsmU	1211	fUpsfUpsmAfUmGfAmGfGmCfUmGfAm AfUmAfAmCfUmUpsmUpsmU	1212
S267	mGpsmCpsfUmUfUmAfCmCfAmAfA mAfCmAfGmUfUmCfApsmUpsmU	1213	fUpsfGpsmAfAmCfUmGfUmUfUmUfGm GfUmAfAmAfGmCpsmUpsmU	1214
S268	mCpsmApsfAmAfAmCfAmGfUmUfC mAfGmAfGmUfGmCfApsmUpsmU	1215	fUpsfGpsmCfAmCfUmCfUmGfAmAfCm UfGmUfUmUfUmGpsmUpsmU	1216
S269	mCpsmUpsfUmUfGmGfCmAfCmAfC mAfAmUfUmGfGmGfApsmUpsmU	1217	fUpsfCpsmCfCmAfAmUfUmGfUmGfUm GfCmCfAmAfAmGpsmUpsmU	1218

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S270	mApsmUpsfCmUfAmAfUmGfUmGfU mGfGmUfUmUfGmGfApsmUpsmU	1219	fUpsfCpsmCfAmAfAmCfCmAfCmAfCmA fUmUfAmGfAmUpsmUpsmU	1220
S271	mApsmUpsfGmUfGmUfGmGfUmUfU mGfGmUfAmUfUmCfApsmUpsmU	1221	fUpsfGpsmAfAmUfAmCfCmAfAmAfCmC fAmCfAmCfAmUpsmUpsmU	1222
S272	mUpsmGpsfUmGfUmGfGmUfUmUf GmGfUmAfUmUfCmCfApsmUpsmU	1223	fUpsfGpsmGfAmAfUmAfCmCfAmAfAmC fCmAfCmAfCmUpsmUpsmU	1224
S273	mCpsmUpsfAmAfGmUfGmAfCmUfA mCfCmAfCmUfUmAfApsmUpsmU	1225	fUpsfUpsmAfAmGfUmGfGmUfAmGfUm CfAmCfUmUfAmGpsmUpsmU	1226
S274	mApsmUpsfGmCfCmUfGmUfGmGfA mUfCmCfUmGfAmCfApsmUpsmU	1227	fUpsfGpsmUfCmAfGmGfAmUfCmCfAm CfAmGfGmCfAmUpsmUpsmU	1228
S275	mCpsmUpsfGmAfGmGfAmAfGmGfG mUfAmUfCmAfAmGfApsmUpsmU	1229	fUpsfCpsmUfUmGfAmUfAmCfCmCfUm UfCmCfUmCfAmGpsmUpsmU	1230
S276	mUpsmCpsfUmGfAmGfGmAfAmGfG mGfUmAfUmCfAmAfApsmUpsmU	1231	fUpsfUpsmUfGmAfUmAfCmCfCmUfUm CfCmUfCmAfGmUpsmUpsmU	1232
S277	mCpsmCpsfUmUfCmUfGmAfGmGfA mAfGmGfGmUfAmUfApsmUpsmU	1233	fUpsfApsmUfAmCfCmCfUmUfCmCfUm CfAmGfAmAfGmGpsmUpsmU	1234
S278	mUpsmApsfAmGfCmUfGmCfAmUfG mUfGmUfCmAfUmCfApsmUpsmU	1235	fUpsfGpsmAfUmGfAmCfAmCfAmUfGm CfAmGfCmUfUmApsmUpsmU	1236
S279	mGpsmGpsfCmUfUmUfAmCfCmAfA mAfAmCfAmGfUmUfApsmUpsmU	1237	fUpsfApsmAfCmUfGmUfUmUfUmGfGm UfAmAfAmGfCmCpsmUpsmU	1238
S280	mApsmApsfGmGfGmUfAmUfCmAfA mGfAmCfUmAfCmGfApsmUpsmU	1239	fUpsfCpsmGfUmAfGmUfCmUfUmGfAm UfAmCfCmCfUmUpsmUpsmU	1240
S281	mUpsmApsfCmCfAmCfUmUfAmUfU mUfCmUfAmAfAmUfApsmUpsmU	1241	fUpsfApsmUfUmUfAmGfAmAfAmUfAmA fGmUfGmGfUmApsmUpsmU	1242
S282	mApsmCpsfAmUfUmCfUmCfCmCfA mAfGmUfUmAfUmUfApsmUpsmU	1243	fUpsfApsmAfUmAfAmCfUmUfGmGfGm AfGmAfAmUfGmUpsmUpsmU	1244
S283	mApsmGpsfGmUfAmGfAmGfAmAfA mAfUmGfGmAfAmCfApsmUpsmU	1245	fUpsfGpsmUfUmCfCmAfUmUfUmUfCm UfCmUfAmCfCmUpsmUpsmU	1246
S284	mUpsmCpsfUmAfAmUfGmUfGmUfG mGfUmUfUmGfGmUfApsmUpsmU	1247	fUpsfApsmCfCmAfAmAfCmCfAmCfAmC fAmUfUmAfGmUpsmUpsmU	1248
S285	mUpsmCpsfUmAfCmCfUmAfAmAfG mCfAmGfCmAfUmAfApsmUpsmU	1249	fUpsfUpsmAfUmGfCmUfGmCfUmUfUm AfGmGfUmAfGmUpsmUpsmU	1250
S286	mApsmApsfAmAfUmGfGmAfAmCfA mUfUmAfAmCfCmCfApsmUpsmU	1251	fUpsfGpsmGfGmUfUmAfAmUfGmUfUm CfCmAfUmUfUmUpsmUpsmU	1252
S287	mUpsmUpsfUmUfCmAfGmGfAmAfG mCfUmUfGmUfCmUfApsmUpsmU	1253	fUpsfApsmGfAmCfAmAfGmCfUmUfCm CfUmGfAmAfAmUpsmUpsmU	1254
S288	mGpsmGpsfAmUfUmUfUmGfUmGfG mCfUmUfCmAfAmUfApsmUpsmU	1255	fUpsfApsmUfUmGfAmAfGmCfCmAfCm AfAmAfAmUfCmCpsmUpsmU	1256
S289	mApsmGpsfAmCfUmAfCmGfAmAfC mCfUmGfAmAfGmCfApsmUpsmU	1257	fUpsfGpsmCfUmUfCmAfGmGfUmUfCm GfUmAfGmUfCmUpsmUpsmU	1258
S290	mUpsmCpsfAmCfUmAfGmUfAmGfA mAfAmGfUmAfUmAfApsmUpsmU	1259	fUpsfUpsmAfUmAfCmUfUmUfCmUfAm CfUmAfGmUfGmUpsmUpsmU	1260
S291	mCpsmApsfGmAfGmUfGmCfUmAfA mGfCmUfGmCfAmUfApsmUpsmU	1261	fUpsfApsmUfGmCfAmGfCmUfUmAfGm CfAmCfUmCfUmGpsmUpsmU	1262

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S292	mCpsmCpsfAmUfCmAfGmCfAmGfU mGfAmUfUmGfAmAfApsmUpsmU	1263	fUpsfUpsmUfCmAfAmUfCmAfCmUfGm CfUmGfAmUfGmGpsmUpsmU	1264
S293	mCpsmCpsfUmUfUmCfAmCfUmGfA mAfGmUfGmAfAmUfApsmUpsmU	1265	fUpsfApsmUfUmCfAmCfUmUfCmAfGm UfGmAfAmAfGmGpsmUpsmU	1266
S294	mApsmUpsfCmAfGmCfAmGfUmGfA mUfUmGfAmAfGmUfApsmUpsmU	1267	fUpsfApsmCfUmUfCmAfAmUfCmAfCmU fGmCfUmGfAmUpsmUpsmU	1268
S295	mApsmUpsfUmUfUmGfUmGfGmCfU mUfCmAfAmUfCmUfApsmUpsmU	1269	fUpsfApsmGfAmUfUmGfAmAfGmCfCm AfCmAfAmAfAmUpsmUpsmU	1270
S296	mApsmGpsfAmGfUmGfCmUfAmAfG mCfUmGfCmAfUmGfApsmUpsmU	1271	fUpsfCpsmAfUmGfCmAfGmCfUmUfAm GfCmAfCmUfCmUpsmUpsmU	1272
S297	mGpsmCpsfUmCfAmGfUmUfCmCfA mAfUmGfUmGfCmCfApsmUpsmU	1273	fUpsfGpsmGfCmAfCmAfUmUfGmGfAm AfCmUfGmAfGmCpsmUpsmU	1274
S298	mUpsmCpsfUmUfGmAfGmAfUmCfU mGfCmUfGmAfCmAfApsmUpsmU	1275	fUpsfUpsmGfUmCfAmGfCmAfGmAfUm CfUmCfAmAfGmApsmUpsmU	1276
S299	mGpsmApsfAmAfAmUfGmGfAmAfC mAfUmUfAmAfCmCfApsmUpsmU	1277	fUpsfGpsmGfUmUfAmAfUmGfUmUfCm CfAmUfUmUfUmCpsmUpsmU	1278
S300	mUpsmGpsfAmUfUmGfAmAfGmUfA mUfCmUfGmUfAmCfApsmUpsmU	1279	fUpsfGpsmUfAmCfAmGfAmUfAmCfUm UfCmAfAmUfCmApsmUpsmU	1280
S301	mGpsmCpsfCmUfUmUfUmCfAmGfG mAfAmGfCmUfUmGfApsmUpsmU	1281	fUpsfCpsmAfAmGfCmUfUmCfCmUfGm AfAmAfAmGfGmCpsmUpsmU	1282
S302	mApsmCpsfUmUfUmGfGmCfAmCfA mCfAmAfUmUfGmGfApsmUpsmU	1283	fUpsfCpsmCfAmAfUmUfGmUfGmUfGm CfCmAfAmAfGmUpsmUpsmU	1284
S303	mApsmApsfAmUfGmGfUmAfAmGfU mUfUmCfUmUfGmUfApsmUpsmU	1285	fUpsfApsmCfAmAfGmAfAmAfCmUfUmA fCmCfAmUfUmUpsmUpsmU	1286
S304	mGpsmCpsfAmUfGmUfGmUfCmAfU mCfUmUfAmCfAmCfApsmUpsmU	1287	fUpsfGpsmUfGmUfAmAfGmAfUmGfAm CfAmCfAmUfGmCpsmUpsmU	1288
S305	mApsmUpsfUmUfUmAfAmAfUmCfU mAfCmCfUmAfAmAfApsmUpsmU	1289	fUpsfUpsmUfUmAfGmGfUmAfGmAfUm UfUmAfAmAfAmUpsmUpsmU	1290
S306	mGpsmCpsfAmCfUmUfUmGfGmCfA mCfAmCfAmAfUmUfApsmUpsmU	1291	fUpsfApsmAfUmUfGmUfGmUfGmCfCm AfAmAfGmUfGmCpsmUpsmU	1292
S307	mCpsmApsfCmUfUmUfGmGfCmAfC mAfCmAfAmUfUmGfApsmUpsmU	1293	fUpsfCpsmAfAmUfUmGfUmGfUmGfCm CfAmAfAmGfUmGpsmUpsmU	1294
S308	mApsmApsfUmUfUmUfAmGfAmAfG mAfGmGfUmAfGmAfApsmUpsmU	1295	fUpsfUpsmCfUmAfCmCfUmCfUmUfCm UfAmAfAmAfUmUpsmUpsmU	1296
S309	mApsmUpsfUmCfAmUfGmAfGmUfA mAfUmGfUmGfAmUfApsmUpsmU	1297	fUpsfApsmUfCmAfCmAfUmUfAmCfUmC fAmUfGmAfAmUpsmUpsmU	1298
S310	mApsmGpsfUmUfAmUfUmCfAmGfC mCfUmCfAmUfAmUfApsmUpsmU	1299	fUpsfApsmUfAmUfGmAfGmGfCmUfGm AfAmUfAmAfCmUpsmUpsmU	1300
S311	mCpsmUpsfAmCfUmAfCmAfGmAfG mUfGmCfUmAfAmGfApsmUpsmU	1301	fUpsfCpsmUfUmAfGmCfAmCfUmCfUm GfUmAfGmUfAmGpsmUpsmU	1302
S312	mGpsmCpsfCmUfAmAfGmAfAmAfU mAfUmCfUmUfUmGfApsmUpsmU	1303	fUpsfCpsmAfAmAfGmAfUmAfUmUfUmC fUmUfAmGfGmCpsmUpsmU	1304
S313	mGpsmUpsfAmUfCmAfAmGfAmCfU mAfCmGfAmAfCmCfApsmUpsmU	1305	fUpsfGpsmGfUmUfCmGfUmAfGmUfCm UfUmGfAmUfAmCpsmUpsmU	1306

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S314	mUpsmUpsfUmCfAmGfGmGfAmAfG mAfUmCfUmAfUmUfApsmUpsmU	1307	fUpsfApsmAfUmAfGmAfUmCfUmUfCm CfCmUfGmAfAmApsmUpsmU	1308
S315	mApsmUpsfUmUfUmUfAmUfCmCfC mAfUmCfUmCfAmCfApsmUpsmU	1309	fUpsfGpsmUfGmAfGmAfUmGfGmGfAm UfAmAfAmAfAmUpsmUpsmU	1310
S316	mCpsmApsfAmGfUmUfAmUfUmCfA mGfCmCfUmCfAmUfApsmUpsmU	1311	fUpsfApsmUfGmAfGmGfCmUfGmAfAm UfAmAfCmUfUmGpsmUpsmU	1312
S317	mGpsmUpsfUmCfCmAfAmUfGmUfG mCfCmCfAmGfUmCfApsmUpsmU	1313	fUpsfGpsmAfCmUfGmGfGmCfAmCfAm UfUmGfGmAfAmCpsmUpsmU	1314
S318	mGpsmGpsfUmAfUmCfAmAfGmAfC mUfAmCfGmAfAmCfApsmUpsmU	1315	fUpsfGpsmUfUmCfGmUfAmGfUmCfUm UfGmAfUmAfCmCpsmUpsmU	1316
S319	mCpsmUpsfAmCfCmUfAmAfAmGfC mAfGmCfAmUfAmUfApsmUpsmU	1317	fUpsfApsmUfAmUfGmCfUmGfCmUfUm UfAmGfGmUfAmGpsmUpsmU	1318
S320	mUpsmUpsfGmUfUmCfAmGfAmAfG mUfUmGfUmUfAmGfApsmUpsmU	1319	fUpsfCpsmUfAmAfCmAfAmCfUmUfCmU fGmAfAmCfAmApsmUpsmU	1320
S321	mGpsmUpsfCmUfUmUfGmUfGmUfG mCfUmGfUmGfGmAfApsmUpsmU	1321	fUpsfUpsmCfCmAfCmAfGmCfAmCfAm CfAmAfAmGfAmCpsmUpsmU	1322
S322	mUpsmCpsfCmAfAmUfGmUfGmCfC mCfAmGfUmCfAmUfApsmUpsmU	1323	fUpsfApsmUfGmAfCmUfGmGfGmCfAm CfAmUfUmGfGmApsmUpsmU	1324
S323	mUpsmGpsfCmUfCmCfCmAfGmUfU mUfCmUfUmGfAmGfApsmUpsmU	1325	fUpsfCpsmUfCmAfAmGfAmAfAmCfUm GfGmGfAmGfCmApsmUpsmU	1326
S324	mGpsmUpsfGmGfCmCfUmGfAmGf GmAfUmCfAmAfUmCfApsmUpsmU	1327	fUpsfGpsmAfUmUfGmAfUmCfCmUfCm AfGmGfCmCfAmCpsmUpsmU	1328
S325	mApsmGpsfGmAfAmGfGmAfGmGfA mAfUmGfAmGfUmGfApsmUpsmU	1329	fUpsfCpsmAfCmUfCmAfUmUfCmCfUm CfCmUfUmCfCmUpsmUpsmU	1330
S326	mCpsmUpsfGmCfAmUfGmUfGmUfC mAfUmCfUmUfAmCfApsmUpsmU	1331	fUpsfGpsmUfAmAfGmAfUmGfAmCfAm CfAmUfGmCfAmGpsmUpsmU	1332
S327	mGpsmGpsfGmUfAmUfCmAfAmGfA mCfUmAfCmGfAmAfApsmUpsmU	1333	fUpsfUpsmUfCmGfUmAfGmUfCmUfUm GfAmUfAmCfCmCpsmUpsmU	1334
S328	mUpsmUpsfGmUfUmAfGmUfGmAfU mUfUmGfCmUfAmUfApsmUpsmU	1335	fUpsfApsmUfAmGfCmAfAmAfUmCfAmC fUmAfAmCfAmApsmUpsmU	1336
S329	mCpsmUpsfUmUfGmUfGmUfGmCfU mGfUmGfGmAfUmUfApsmUpsmU	1337	fUpsfApsmAfUmCfCmAfCmAfGmCfAmC fAmCfAmAfAmGpsmUpsmU	1338
S330	mGpsmApsfGmUfGmCfUmAfAmGfC mUfGmCfAmUfGmUfApsmUpsmU	1339	fUpsfApsmCfAmUfGmCfAmGfCmUfUm AfGmCfAmCfUmCpsmUpsmU	1340
S331	mUpsmGpsfGmUfAmGfCmAfGmGfG mUfCmUfUmUfGmUfApsmUpsmU	1341	fUpsfApsmCfAmAfAmGfAmCfCmCfUm GfCmUfAmCfCmApsmUpsmU	1342
S332	mApsmApsfUmAfUmCfUmUfUmGfC mUfCmCfCmAfGmUfApsmUpsmU	1343	fUpsfApsmCfUmGfGmGfAmGfCmAfAm AfGmAfUmAfUmUpsmUpsmU	1344
S333	mApsmApsfAmUfAmUfAmUfGmAfA mUfUmCfUmAfGmGfApsmUpsmU	1345	fUpsfCpsmCfUmAfGmAfAmUfUmCfAm UfAmUfAmUfUmUpsmUpsmU	1346
S334	mGpsmUpsfGmAfUmUfGmAfAmGfU mAfUmCfUmGfUmAfApsmUpsmU	1347	fUpsfUpsmAfCmAfGmAfUmAfCmUfUm CfAmAfUmCfAmCpsmUpsmU	1348
S335	mCpsmApsfAmGfAmCfUmAfCmGfA mAfCmCfUmGfAmAfApsmUpsmU	1349	fUpsfUpsmUfCmAfGmGfUmUfCmGfUm AfGmUfCmUfUmGpsmUpsmU	1350

Nombre	Cadena codificante	Sec. con número de ident.	Cadena no codificante	Sec. con número de ident.
S336	mApsmUpsfAmUfUmCfUmAfGmAfC mAfUmGfCmUfAmGfApsmUpsmU	1351	fUpsfCpsmUfAmGfCmAfUmGfUmCfUm AfGmAfAmUfAmUpsmUpsmU	1352
S337	mGpsmApsfCmUfAmUfAmAfGmGfA mUfGmGfUmUfAmCfApsmUpsmU	1353	fUpsfGpsmUfAmAfCmCfAmUfCmCfUm UfAmUfAmGfUmCpsmUpsmU	1354
S338	mUpsmApsfCmUfAmCfAmGfAmGfU mGfCmUfAmAfGmCfApsmUpsmU	1355	fUpsfGpsmCfUmUfAmGfCmAfCmUfCm UfGmUfAmGfUmApsmUpsmU	1356
S339	mCpsmUpsfUmUfUmCfAmGfGmAfA mGfCmUfUmGfUmCfApsmUpsmU	1357	fUpsfGpsmAfCmAfAmGfCmUfUmCfCm UfGmAfAmAfAmGpsmUpsmU	1358
S340	mApsmGpsfUmUfCmCfAmAfUmGfU mGfCmCfCmAfGmUfApsmUpsmU	1359	fUpsfApsmCfUmGfGmGfCmAfCmAfUm UfGmGfAmAfCmUpsmUpsmU	1360

Tabla 3. Secuencias de nucleótidos de cadena codificante y cadena no codificante

modificadas (5' a 3') con ARNip de SNCA con variantes químicas, conjugadas a colesterol.

(modificación, con “X” que representa el nucleótido: mX = 2'-OMe; fX = 2'-F; ps =

- 5 fosforotioato; VP=fosfonato de vinilo; dX = desoxinucleótido; UNA-X = ácido nucleico
desbloqueado; GNA-X = ácido nucleico glicol; invAb = abásico inverso; Chol4 = Colesterol)

Nombre	Cadena codificante	Sec. con número de ident.	Cadena no codificante	Sec. con número de ident.
S356	mUpsmApsfCmAfAmGfUmGfCmUfCm AfGmUfUmCfCmAfApsmUpsmU(Chol4)	1361	(VPmU)psfUpsmGfGmAfAmCfUmGfA mGfCmAfCmUfUmGfUmApsmUpsmU	1362
S358	mGpsmUpsfGmAfCmUfAmCfCmAfCm UfUmAfUmUfUmCfApsmUpsmU(Chol4)	1363	(VPmU)psfGpsmAfAmAfUmAfAmGfU mGfGmUfAmGfUmCfAmCpsmUpsmU	1364
S362	mApsmGpsfCmCfAmUfGmGfAmUfG mUfAmUfUmCfAmUfApsmUpsmU(Chol4)	1365	(VPmU)psfApsmUfGmAfAmUfAmCfA mUfCmCfAmUfGmGfCmUpsmUpsmU	1366
S363	mApsmGpsfCmAfGmUfGmAfUmUfG mAfAmGfUmAfUmCfApsmUpsmU(Chol4)	1367	(VPmU)psfGpsmAfUmAfCmUfUmCfA mAfUmCfAmCfUmGfCmUpsmUpsmU	1368
S364	mCpsmUpsfGmUfUmGfUmUfCmAfG mAfAmGfUmUfGmUfApsmUpsmU(Chol4)	1369	(VPmU)psfApsmCfAmAfCmUfUmCfU mGfAmAfCmAfAmCfAmGpsmUpsmU	1370
S369	(InvAb)psmGpsmUmGmAmCmUfAfCf CmAmCmUmUmAmUmUmUmCpsmA ps(InvAb)(Chol4)	1371	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAmAfGm UmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUps mU	1372

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S422	(InvAb)psmApsmAmGmUmGmAmCm UfAfCfCmAmCmUmUmAmUmUmUm CpsmAps(InvAb)(Chol4)	1373	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAfAfGmU mGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUps mU	1374
S423	(InvAb)psmUpsmUmAmGmCmCmAm UfGfGfAmUmGmUmAmUmUmCmAm UpsmAps(InvAb)(Chol4)	1375	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUfAfCmA mUmCmCfAmUfGmGmCmUpsmApsm A	1376
S424	(InvAb)psmUpsmCmAmGmCmAmGm UfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUm CpsmAps(InvAb)(Chol4)	1377	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUfUfCmA mAmUmCfAmCfUmGmCmUpsmGpsm A	1378
S419	(InvAb)psmApsmAmGmUmGmAmCm UfAfCfCmAmCmUmUmAmUmUmUm CmAps(InvAb)(Chol4)	1379	(VPmU)psfGpsmApsfAmAfUmAfAmGf UmGfGmUfAmGfUmCfAmCmUpsmU	1380
S420	(InvAb)psmUpsmUmAmGmCmCmAm UfGfGfAmUmGmUmAmUmUmCmAm UmAps(InvAb)(Chol4)	1381	(VPmU)psfApsmUpsfGmAfAmUfAmCf AmUfCmCfAmUfGmGfCmUmApsmA	1382
S421	(InvAb)psmUpsmCmAmGmCmAmGm UfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUm CmAps(InvAb)(Chol4)	1383	(VPmU)psfGpsmApsfUmAfCmUfUmCf AmAfUmCfAmCfUmGfCmUmGpsmA	1384
S425	(InvAb)psmApsmAmGmUmGmAmCm UfAfCfCmAmCmUmUmAmUmUmUm CpsmAps(InvAb)(Chol4)	1385	(VPmU)psfGpsmAmAmAmU(UNA- A)mAmGmUmGmGmUfAmG fUmCmAmCpsmUpsmU	1386
S426	(InvAb)psmUpsmUmAmGmCmCmAm UfGfGfAmUmGmUmAmUmUmCmAm UpsmAps(InvAb)(Chol4)	1387	(VPmU)psfApsmUmGmA(UNA- U)mAmCmAmUmCmCfAmU fGmGmCmUpsmApsmA	1388
S427	(InvAb)psmUpsmCmAmGmCmAmGm UfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUm CpsmAps(InvAb)(Chol4)	1389	(VPmU)psfGpsmAmUmAmC(UNA- U)mUmCmAmAmUmCfAmC fUmGmCmUpsmGpsmA	1390
S428	(InvAb)psmApsmAmGmUmGmAmCm UfAmCfdCmAmCmUmUmAmUmUmU mCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1391	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAfAfGmU mGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUps mU	1392
S429	(InvAb)psmUpsmUmAmGmCmCmAm UfGmGfdAmUmGmUmAmUmUmCm AmUpsmAps(InvAb)(Chol4)	1393	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUfAfCmA mUmCmCfAmUfGmGmCmUpsmApsm A	1394
S430	(InvAb)psmUpsmCmAmGmCmAmGm UfGmAfdTmUmGmAmAmGmUmAmU mCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1395	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUfUfCmA mAmUmCfAmCfUmGmCmUpsmGpsm A	1396
S431	(InvAb)psmApsmAmGmUmGmAmCm UfAfCfCmAmCmUmUmAmUmUmUm CpsmAps(InvAb)(Chol4)	1397	(VPmU)psfGpsmApsmAmAfUmAfAfG mUmGmGmUfAmGfUmCmAmCmUps mU	1398
S432	(InvAb)psmUpsmUmAmGmCmCmAm UfGfGfAmUmGmUmAmUmUmCmAm UpsmAps(InvAb)(Chol4)	1399	(VPmU)psfApsmUpsmGmAfAmUfAfC mAmUmCmCfAmUfGmGmCmUmAps mA	1400
S433	(InvAb)psmUpsmCmAmGmCmAmGm UfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUm CpsmAps(InvAb)(Chol4)	1401	(VPmU)psfGpsmApsmUmAfCmUfUfC mAmAmUmCfAmCfUmGmCmUmGps mA	1402
S434	(InvAb)psmGpsmUmGmAmCmUfAfCf CmAmCmUmUmAmUmUmUmCpsmA ps(InvAb)(Chol4)	1403	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAfAfGmU mGmGmUfAmGfUmCmAmCmUmUps mApsmG	1404

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S435	(InvAb)psmApsmGmCmCmAUFgGfAmUmGmUmAmUmUmCmAUpsmAps(InvAb)(Chol4)	1405	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUfAfCmA mUmCmCfAmUfGmGmCmUmAmApsmUpsmG	1406
S436	(InvAb)psmApsmGmCmAmGmUfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUmCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1407	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUfUfCmA mAmUmCfAmCfUmGmCmUmGmApsmUpsmG	1408
S437	(InvAb)psmGpsmUmGmAmCmUfAfCfCmA mCmUmUmAmUmUmUmCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1409	(VPmU)psfGpsmAmAmAmU(UNA-A)mAmGmUmGmGmUfAmGfUmCmA mCmUmUpsmApsmG	1410
S438	(InvAb)psmApsmGmCmCmAUFgGfAmUmGmUmAmUmUmCmAUpsmAps(InvAb)(Chol4)	1411	(VPmU)psfApsmUmGmA mA(UNA-U)mAmCmA mUmCmCfAmUfGmGmCmUmAmApsmUpsmG	1412
S439	(InvAb)psmApsmGmCmAmGmUfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUmCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1413	(VPmU)psfGpsmAmUmAmC(UNA-U)mUmCmA mAmUmCfAmCfUmGmCmUmGmApsmUpsmG	1414
S410	mGpsmUpsfGmA mCmUfAfCfCmA mCfUmUmAmUmUfUpsmCpsmA(Chol4)	1415	(VPmU)psfGpsmApsmA mAfU(UNA-A)mAmGmUmGmGmUfAmGfUmCmA mCmUpsmU	1416
S411	mApsmGpsfCmA mCmAUFgGfAmUmGfUmAmUmUmCfApsmUpsmA(Chol4)	1417	(VPmU)psfApsmUpsmGmA fA(UNA-U)mAmCmA mUmCmCfAmUfGmGmCmUmApsmA	1418
S412	mApsmGpsfCmA mGmUfGfAfUmUmGfAmAmGmUmAfUpsmCpsmA(Chol4)	1419	(VPmU)psfGpsmApsmUmAfC(UNA-U)mUmCmA mAmUmCfAmCfUmGmCmUmGpsmA	1420
S413	(InvAb)psmGpsmUfGmA mCmUfAfCfCmA mCfUmUmAmUmUfUpsmCpsmA(Chol4)	1421	(VPmU)psfGpsmA mAmAfU(UNA-A)mAmGmUmGmGmUfAmGfUmCmA mCpsmUpsmU	1422
S414	(InvAb)psmApsmGfCmA mCmAUFgGfAmUmGfUmAmUmUmCfApsmUpsmA(Chol4)	1423	(VPmU)psfApsmUmGmA fA(UNA-U)mAmCmA mUmCmCfAmUfGmGmCmUpsmApsmA	1424
S415	(InvAb)psmApsmGfCmA mGmUfGfAfUmUmGfAmAmGmUmAfUpsmCpsmA(Chol4)	1425	(VPmU)psfGpsmA mUmAfC(UNA-U)mUmCmA mAmUmCfAmCfUmGmCmUpsmGpsmA	1426
S416	(InvAb)psmGpsmUfGmA mCmUfAfCfCmA mCfUmUmAmUmUfUpsmCpsmA(Chol4)	1427	(VPmU)psfGpsmApsmA mAfU(UNA-A)mAmGmUmGmGmUfAmGfUmCmA mCmUpsmU	1428
S417	(InvAb)psmApsmGfCmA mCmAUFgGfAmUmGfUmAmUmUmCfApsmUpsmA(Chol4)	1429	(VPmU)psfApsmUpsmGmA fA(UNA-U)mAmCmA mUmCmCfAmUfGmGmCmUmApsmA	1430
S418	(InvAb)psmApsmGfCmA mGmUfGfAfUmUmGfAmAmGmUmAfUpsmCpsmA(Chol4)	1431	(VPmU)psfGpsmApsmUmAfC(UNA-U)mUmCmA mAmUmCfAmCfUmGmCmUmGpsmA	1432
S376	mApsmApsmGmUmGmA fCmUfAfCfCmA mCmUmUmAmUmUmUpsmCpsmA(Chol4)	1433	(VPmU)psfGpsmA mAmAfUmAfAfGmUmGmGmUfAmGfUmCmA mCmUmUpsmApsmG	1434
S381	mApsmApsmGmUmGmA mCmUdAmCdCmA mCmUmUmAmUmUmUpsmCpsmA(Chol4)	1435	(VPmU)psdGpsmA mAdAmUdAmAmGmUmGdGmUdAmGmUmCmA mCmUmUpsmApsmG	1436

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S386	mApsmApsmGmUmGmAfCmUfAfCfC mAmCmUmUmAmUmUmUpsmCpsm A(Chol4)	1437	(VPmU)psfGpsmAmAmAfU(GNA- A)fAfGmUmGmGmUfAmG fUmCmAmCmUmUpsmApsmG	1438
S391	mApsmApsmGmUmGmAfCmUfAfCfC mAmCmUmUmAmUmUmUpsmCpsm A(Chol4)	1439	(VPmU)psfGpsmAmAmAfU(UNA- A)fAfGmUmGmGmUfAmG fUmCmAmCmUmUpsmApsmG	1440
S407	(InvAb)psmApsmGmCmCfAmUfGfGfA mUmGmUmAmUmUmCmApsmUpsm A(Chol4)	1441	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUmAmC mAmUmCmCfAmUfGmGmCmUpsmU psmU	1442
S377	mUpsmUpsmAmGmCmCfAmUfGfGfA mUmGmUmAmUmUmCmApsmUpsm A(Chol4)	1443	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUfAfCmA mUmCmCfAmUfGmGmCmUmAmAps mUpsmG	1444
S382	mUpsmUpsmAmGmCmCmAmUdGm GdAmUmGmUmAmUmUmCmApsmU psmA(Chol4)	1445	(VPmU)psdApsmUmGdAmAdTmAmC mAmUdCmCdAmUmGmGmCmUmAm ApsmUpsmG	1446
S387	mUpsmUpsmAmGmCmCfAmUfGfGfA mUmGmUmAmUmUmCmApsmUpsm A(Chol4)	1447	(VPmU)psfApsmUmGmAfA(GNA- U)fAfCmAmUmCmCfAmU fGmGmCmUmAmApsmUpsmG	1448
S392	mUpsmUpsmAmGmCmCfAmUfGfGfA mUmGmUmAmUmUmCmApsmUpsm A(Chol4)	1449	(VPmU)psfApsmUmGmAfA(UNA- U)fAfCmAmUmCmCfAmU fGmGmCmUmAmApsmUpsmG	1450
S370	mUpsmApsfCmAmAmGfUfGfCmUmCf AmGmUmUmCfCpsmApsmA(Chol4)	1451	(VPmU)psfUpsmGmGmAfAmCmUmG mAmGmCmAfCmUfUmGmUmApsmC psmA	1452
S371	mGpsmUpsfGmAmCmUfAfCfCmAmCf UmUmAmUmUfUpsmCpsmA(Chol4)	1453	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAmAmG mUmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmU psmU	1454
S372	mApsmGpsfCmCmAmUfGfGfAmUmG fUmAmUmUmCfApsmUpsmA(Chol4)	1455	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUmAmC mAmUmCmCfAmUfGmGmCmUpsmA psmA	1456
S373	mApsmGpsfCmAmGmUfGfAfUmUmG fAmAmGmUmAfUpsmCpsmA(Chol4)	1457	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUmUmC mAmAmUmCfAmCfUmGmCmUpsmG psmA	1458
S374	mCpsmUpsfGmUmUmGfUfUfCmAmG fAmAmGmUmUfGpsmUpsmA(Chol4)	1459	(VPmU)psfApsmCmAmAfCmUmUmC mUmGmAmAfCmAfAmCmAmGpsmC psmA	1460
S405	(InvAb)psmUpsmAmCmAfAmGfUfGfC mUmCmAmGmUmUmCmCpsmApsm A(Chol4)	1461	(VPmU)psfUpsmGmGmAfAmCmUmG mAmGmCmAfCmUfUmGmUmApsmU psmU	1462
S406	(InvAb)psmGpsmUmGmAfCmUfAfCfC mAmCmUmUmAmUmUmUpsmCpsm A(Chol4)	1463	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAmAmG mUmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmU psmU	1464
S408	(InvAb)psmApsmGmCmAfGmUfGfAfU mUmGmAmAmGmUmAmUpsmCpsm A(Chol4)	1465	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUmUmC mAmAmUmCfAmCfUmGmCmUmGps mUpsmU	1466
S409	(InvAb)psmCpsmUmGmUfUmGfUfUf CmAmGmAmAmGmUmUmGpsmUps mA(Chol4)	1467	(VPmU)psfApsmCmAmAfCmUmUmC mUmGmAmAfCmAfAmCmAmGpsmU psmU	1468

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S375	mUpsmGpsmUmAmCmAfAmGfUfGfC mUmCmAmGmUmUmCmCpsmApsm A(Chol4)	1469	(VPmU)psfUpsmGmGmAfAmCfUfGm AmGmCmAfCmUfUmGmUmAmCmA psmGpsmG	1470
S378	mUpsmCpsmAmGmCmAfGmUfGfAfU mUmGmAmAmGmUmAmUpsmCpsm A(Chol4)	1471	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUfUfCmA mAmUmCfAmCfUmGmCmUmGmAps mUpsmG	1472
S379	mUpsmGpsmCmUmGmUfUmGfUfUfC mAmGmAmAmGmUmUmGpsmUpsm A(Chol4)	1473	(VPmU)psfApsmCmAfCmUfUfCmU mGmAfCmAfAmCmAfGmCmAps mApsmC	1474
S380	mUpsmGpsmUmAmCmAfAmGdTm GdCmUmCmAfGmUmUmCmCpsmA psmA(Chol4)	1475	(VPmU)psdTpsmGmGdAmAdCmUmG mAmGdCmAfCmUmUmGmUmAmCmA ApsmGpsmG	1476
S383	mUpsmCpsmAmGmCmAfGmUdGm AdTmUmGmAmAmGmUmAmUpsmC psmA(Chol4)	1477	(VPmU)psdTpsmAmUdAmCdTmUmC mAmAdTmCdAmCmUmGmCmUmGmA ApsmUpsmG	1478
S384	mUpsmGpsmCmUmGmUmUmGdTm UdCmAfGmAmAmGmUmUmGpsmU psmA(Chol4)	1479	(VPmU)psdTpsmCmAfAmCdTmUmC mUmGdAmAdCmAfAmCmAfGmCmA ApsmApsmC	1480
S395	mUpsmApsfCmAfAmGfUfGfCmUmCf AmGmUmUmCfCpsmApsmA(Chol4)	1481	(VPmU)psfUpsmGmGmAfA(GNA- C)mUmGmAmGmCmAfCmU fUmGmUmApsmApsmA	1482
S396	mGpsmUpsfGmAfCmAfCfCmAfCf UmUmAmUmUfUpsmCpsmA(Chol4)	1483	(VPmU)psfGpsmAmAmAfU(GNA- A)mAmGmUmGmGmUfAmG fUmCmAfCpsmUpsmU	1484
S397	mApsmGpsfCmAfCmAfGfGfAmUmG fUmAmUmUmCfApsmUpsmA(Chol4)	1485	(VPmU)psfApsmUmGmAfA(GNA- U)mAmCmAfUmCmAfAmU fGmGmCmAfUpsmApsmA	1486
S398	mApsmGpsfCmAfGmUfGfAfUmUmG fAmAmGmUmAfUpsmCpsmA(Chol4)	1487	(VPmU)psfGpsmAmUmAfC(GNA- U)mUmCmAfAmUmCfAmC fUmGmCmAfUpsmGpsmA	1488
S399	mCpsmUpsfGmUmUmGfUfUfCmAfG fAmAmGmUmUfGpsmUpsmA(Chol4)	1489	(VPmU)psfApsmCmAfC(GNA- U)mUmCmAfGmAfCmA fAmCmAfGpsmApsmA	1490
S385	mUpsmGpsmUmAmCmAfAmGfUfGfC mUmCmAfGmUmUmCmCpsmApsm A(Chol4)	1491	(VPmU)psfUpsmGmGmAfA(GNA- C)fUfGmAfGmCmAfCmU fUmGmUmAmCmAfApsmGpsmG	1492
S388	mUpsmCpsmAmGmCmAfGmUfGfAfU mUmGmAmAmGmUmAmUpsmCpsm A(Chol4)	1493	(VPmU)psfGpsmAmUmAfC(GNA- U)fUfCmAfAmUmCfAmC fUmGmCmAfUmGmAfApsmUpsmG	1494
S389	mUpsmGpsmCmUmGmUfUmGfUfUfC mAmGmAmAmGmUmUmGpsmUpsm A(Chol4)	1495	(VPmU)psfApsmCmAfC(GNA- U)fUfCmAfGmAfCmA fAmCmAfGmCmAfApsmApsmC	1496
S400	mUpsmApsfCmAfAmGfUfGfCmUmCf AmGmUmUmCfCpsmApsmA(Chol4)	1497	(VPmU)psfUpsmGmGmAfA(UNA- C)mUmGmAmGmCmAfCmU fUmGmUmApsmApsmA	1498
S401	mGpsmUpsfGmAfCmAfCfCmAfCf UmUmAmUmUfUpsmCpsmA(Chol4)	1499	(VPmU)psfGpsmAmAmAfU(UNA- A)mAmGmUmGmGmUfAmG fUmCmAfCpsmUpsmU	1500

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S402	mApsmGpsfCmCmAmUfGfGfAmUmGfUmAmUmUmCfApsmUpsmA(Chol4)	1501	(VPmU)psfApsmUmGmAfA(UNA-U)mAmCmAmUmCmCfAmUfGmGmCmUpsmApsmA	1502
S403	mApsmGpsfCmAmGmUfGfAfUmUmGfAmAmGmUmAfUpsmCpsmA(Chol4)	1503	(VPmU)psfGpsmAmUmAfC(UNA-U)mUmCmAmAmUmCfAmCfUmGmCmUpsmGpsmA	1504
S404	mCpsmUpsfGmUmUmGfUfUfCmAmGfAmAmGmUmUfGpsmUpsmA(Chol4)	1505	(VPmU)psfApsmCmAmAfC(UNA-U)mUmCmUmGmAmAfCmAfAmCmAmGpsmCpsmA	1506
S390	mUpsmGpsmUmAmCmAfAmGfUfGfCmUmCmAmGmUmUmCmCpsmApsmA(Chol4)	1507	(VPmU)psfUpsmGmGmAfA(UNA-C)fUfGmAmGmCmAfCmUfUmGmUmAmCmApsmGpsmG	1508
S393	mUpsmCpsmAmGmCmAfGmUfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUpsmCpsmA(Chol4)	1509	(VPmU)psfGpsmAmUmAfC(UNA-U)fUfCmAmAmUmCfAmCfUmGmCmUmGmApsmUpsmG	1510
S394	mUpsmGpsmCmUmGmUfUmGfUfUfCmAmGmAmAmGmUmUmGpsmUpsmA(Chol4)	1511	(VPmU)psfApsmCmAmAfC(UNA-U)fUfCmUmGmAmAfCmAfAmCmAmGmCmApsmApsmC	1512
S434	(InvAb)psmGpsmUmGmAmCmUfAfCfCmAmCmUmUmAmUmUmUmCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1513	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAfAfGmUmGmGmUfAmGfUmCmAmCmUmUpsmApsmG	1514
S435	(InvAb)psmApsmGmCmCmAmUfGfGfAmUmGmUmAmUmUmCmAmUpsmAps(InvAb)(Chol4)	1515	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUfAfCmA mUmCmCfAmUfGmGmCmUmAmApsmUpsmG	1516
S436	(InvAb)psmApsmGmCmAmGmUfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUmCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1517	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUfUfCmA mAmUmCfAmCfUmGmCmUmGmApsmUpsmG	1518
S437	(InvAb)psmGpsmUmGmAmCmUfAfCfCmAmCmUmUmAmUmUmUmCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1519	(VPmU)psfGpsmAmAmAmU(UNA-A)mAmGmUmGmGmUfAmGfUmCmAmCmUmUpsmApsmG	1520
S438	(InvAb)psmApsmGmCmCmAmUfGfGfAmUmGmUmAmUmUmCmAmUpsmAps(InvAb)(Chol4)	1521	(VPmU)psfApsmUmGmA mA(UNA-U)mAmCmAmUmCmCfAmUfGmGmCmUmAmApsmUpsmG	1522
S439	(InvAb)psmApsmGmCmAmGmUfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUmCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1523	(VPmU)psfGpsmAmUmAmC(UNA-U)mUmCmAmAmUmCfAmCfUmGmCmUmGmApsmUpsmG	1524

Tabla 4. Secuencias nucleotídicas de cadena codificante y cadena no codificante modificadas (5' a 3') de ARNip de SNCA con variantes químicas, conjugadas a una entidad lipídica.

(modificación, con “X” que representa el nucleótido: mX = 2'-OMe; fX = 2'-F; ps =

- 5 fosforotioato; VP=fosfonato de vinilo; invAb = abásico inverso; J2-CONC16X/L1 J2-C3NC16X/L2 J2-NCOOC16X/L3 J2-C2OC16X/L4 J2-C15AdaX = L5)

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S462	mApsmApsmGmUmG(J2- CONC16A)fCmUfAfCfCmAmCmUmU mAmUmUmUpsmCpsmA	1525	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAfAfGmUmG mGmUfAmGfUmCmAmCmUmUpsmAps mG	1526
S464	(InvAb)psmApsmAmGmUmG(J2- C15AdaA)mCmUfAfCfCmAmCmUmU mAmUmUmUmCpsmAps(InvAb)	1527	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAfAfGmUm GmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUpsmU	1528
S465	(InvAb)psmApsmAmGmUmG(J2- CONC16A)mCmUfAfCfCmAmCmUm UmAmUmUmUmCpsmAps(InvAb)	1529	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAfAfGmUm GmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUpsmU	1530
S466	mApsmGpsfCmAmG(J2- CONC16U)fGfAfUmUmGfAmAmGmU mAfUpsmCpsmA	1531	(VPmU)psfGpsmApsmUmAfC(UNA- U)mUmCmAmAmUmCfA mCfUmGmCmUmGpsmA	1532
S467	(InvAb)psmUpsmCmAmGmC(J2- CONC16A)mGmUfGfAfUmUmGmAm AmGmUmAmUmCpsmAps(InvAb)	1533	(VPmU)psfGpsmApsfUmAfCmUfUmCfA mAfUmCfAmCfUmGfCmUmGpsmA	1534
S468	(InvAb)psmUpsmCmAmGmC(J2- CONC16A)mGmUfGfAfUmUmGmAm AmGmUmAmUmCpsmAps(InvAb)	1535	(VPmU)psfGpsmApsmUmAfCmUfUfCm AmAmUmCfAmCfUmGmCmUmGpsmA	1536
S441	mGpsmUpsfGmAmC(J2- CONC16U)fAfCfCmAmCfUmUmAmU mUfUpsmCpsmA	1537	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAmAmGm UmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUpsm U	1538
S442	mGpsmUpsfGmAmC(J2- C3NC16U)fAfCfCmAmCfUmUmAmU mUfUpsmCpsmA	1539	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAmAmGm UmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUpsm U	1540
S443	mGpsmUpsfGmAmC(J2- NCOOC16U)fAfCfCmAmCfUmUmAm UmUfUpsmCpsmA	1541	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAmAmGm UmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUpsm U	1542
S444	mGpsmUpsfGmAmC(J2- C2OC16U)fAfCfCmAmCfUmUmAmU mUfUpsmCpsmA	1543	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAmAmGm UmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUpsm U	1544

Tabla 5. Cribado de dosis única de ARNip SNCA modificados en células Kelly del neuroblastoma humano con transfección, como se describe en el **Ejemplo 2**. Los datos se expresan como porcentaje del nivel de ARNm de SNCA relativo al control del vehículo.

ARNip modificado	ARNm de SNCA (ARNip 2 pM)		ARNip modificado	ARNm de SNCA (ARNip 2 pM)	
	Media	SD		Media	SD
S1	106,1	10,9	S171	91,4	6,0
S2	93,4	3,8	S172	92,1	9,6
S3	93,5	5,4	S173	84,6	3,9
S4	74,7	4,9	S174	78,6	3,0
S5	102,4	7,1	S175	82,8	6,2
S6	92,7	16,5	S176	83,1	7,2
S7	80,0	7,7	S177	96,7	13,4
S8	113,9	25,6	S178	58,4	3,6
S9	107,7	10,6	S179	47,2	6,1
S10	70,2	6,8	S180	81,1	4,7
S11	92,1	8,2	S181	43,5	2,2
S12	89,5	2,4	S182	84,2	5,7
S13	41,6	4,1	S183	51,3	6,3
S14	52,9	4,5	S184	49,4	3,5
S15	49,0	5,3	S185	53,9	3,2
S16	96,3	12,3	S186	82,3	2,8
S17	91,5	8,8	S187	71,3	2,9
S18	72,0	8,8	S188	87,7	8,1
S19	62,9	3,0	S189	78,8	3,6
S20	84,1	7,9	S190	91,6	11,0
S21	74,6	4,1	S191	83,5	17,3
S22	92,0	4,3	S192	82,1	9,2
S23	99,5	4,9	S193	85,0	8,1
S24	82,8	6,9	S194	98,5	11,6
S25	88,4	5,1	S195	76,3	9,0
S26	76,8	1,6	S196	103,8	6,0
S27	87,0	9,2	S197	61,6	3,3
S28	58,6	5,7	S198	42,0	2,2
S29	50,4	1,4	S199	45,7	6,7

ARNip modificado	ARNm de SNCA (ARNip 2 pM)		ARNip modificado	ARNm de SNCA (ARNip 2 pM)	
	Media	SD		Media	SD
S30	48,2	5,7	S200	56,9	2,7
S31	71,1	5,5	S201	51,4	4,4
S32	65,3	4,1	S202	50,5	2,8
S33	58,6	8,8	S203	55,7	9,1
S34	84,3	4,5	S204	54,6	2,5
S35	52,9	3,5	S205	73,0	6,1
S36	87,1	5,2	S206	99,9	6,1
S37	95,4	3,4	S207	51,2	0,6
S38	87,8	4,3	S208	77,4	7,1
S39	94,5	9,2	S209	90,3	15,5
S40	69,8	3,9	S210	105,7	5,7
S41	79,6	2,6	S211	99,1	5,6
S42	97,3	5,1	S212	93,3	7,0
S43	97,1	2,7	S213	98,2	9,1
S44	96,4	1,5	S214	93,2	11,1
S45	85,0	6,1	S215	90,7	9,5
S46	82,6	4,7	S216	102,0	6,9
S47	94,2	5,9	S217	97,9	6,2
S48	95,5	15,1	S218	107,8	8,9
S49	93,9	7,8	S219	107,8	15,1
S50	83,0	9,4	S220	90,2	4,1
S51	95,0	6,9	S221	96,5	3,2
S52	108,4	5,5	S222	102,7	7,9
S53	90,6	19,3	S223	104,8	4,7
S54	65,0	13,1	S224	100,6	11,7
S55	98,5	5,0	S225	103,8	5,6
S56	106,4	2,8	S226	96,3	1,8
S57	66,2	14,8	S227	98,9	3,6
S58	66,6	2,3	S228	101,9	9,6
S59	68,5	4,8	S229	97,0	4,6
S60	87,8	5,7	S230	97,7	12,4
S61	76,6	6,6	S231	108,5	8,7
S62	72,7	2,9	S232	109,4	8,8
S63	53,9	2,6	S233	91,5	6,4
S64	95,5	9,1	S234	93,0	21,7

ARNip modificado	ARNm de SNCA (ARNip 2 pM)		ARNip modificado	ARNm de SNCA (ARNip 2 pM)	
	Media	SD		Media	SD
S65	82,0	5,5	S235	95,6	5,3
S66	88,0	2,6	S236	102,7	12,6
S67	102,7	16,1	S237	96,7	7,2
S68	106,5	4,6	S238	105,5	16,6
S69	107,8	7,6	S239	101,1	9,6
S70	102,0	0,8	S240	97,8	3,4
S71	90,6	6,8	S241	112,3	11,2
S72	84,3	6,2	S242	104,1	11,1
S73	101,7	0,1	S243	93,6	3,9
S74	99,4	1,8	S244	101,5	3,9
S75	99,9	2,6	S245	100,8	0,1
S76	102,2	8,7	S246	109,8	4,6
S77	119,5	3,3	S247	102,2	15,5
S78	113,7	9,3	S248	108,6	8,2
S79	121,4	12,2	S249	87,4	9,5
S80	118,2	4,6	S250	105,2	6,8
S81	114,4	16,7	S251	99,3	11,7
S82	105,9	2,1	S252	102,1	13,1
S83	101,0	3,5	S253	97,5	1,8
S84	110,8	12,2	S254	102,1	14,2
S85	94,7	5,6	S255	114,7	4,3
S86	107,6	1,6	S256	101,6	11,4
S87	97,1	3,2	S257	103,9	6,0
S88	113,2	5,1	S258	102,4	9,6
S89	110,7	1,8	S259	104,6	14,5
S90	114,4	5,2	S260	100,1	4,8
S91	111,9	6,9	S261	92,1	6,5
S92	116,4	14,4	S262	95,1	0,8
S93	106,4	15,0	S263	100,2	16,0
S94	75,6	3,2	S264	98,1	14,9
S95	86,1	6,4	S265	103,3	11,5
S96	103,4	1,4	S266	104,4	10,3
S97	118,4	7,6	S267	98,4	13,0
S98	104,3	2,3	S268	106,0	1,9
S99	107,5	10,2	S269	104,1	3,4

ARNip modificado	ARNm de SNCA (ARNip 2 pM)		ARNip modificado	ARNm de SNCA (ARNip 2 pM)	
	Media	SD		Media	SD
S100	95,7	9,8	S270	104,3	15,2
S101	114,0	3,6	S271	100,4	8,8
S102	107,3	6,9	S272	100,6	5,9
S103	107,4	4,5	S273	89,5	3,7
S104	105,6	4,5	S274	92,7	3,6
S105	104,9	2,4	S275	83,6	2,9
S106	102,1	16,0	S276	97,2	6,3
S107	111,7	4,0	S277	100,8	2,9
S108	113,1	0,5	S278	99,3	17,2
S109	105,4	2,1	S279	102,7	12,3
S110	90,1	6,6	S280	103,5	4,9
S111	66,1	4,4	S281	84,2	4,5
S112	74,1	3,0	S282	104,0	5,8
S113	27,3	3,7	S283	93,4	4,3
S114	81,2	1,7	S284	94,4	3,8
S115	100,7	5,2	S285	94,7	6,7
S116	107,0	0,4	S286	93,9	11,7
S117	104,8	1,3	S287	86,8	16,7
S118	90,2	7,8	S288	73,0	18,4
S119	83,7	16,6	S289	92,6	11,3
S120	89,1	3,7	S290	106,4	13,9
S121	111,4	7,0	S291	101,1	7,1
S122	110,8	0,6	S292	74,5	4,1
S123	115,1	0,4	S293	107,2	11,3
S124	109,1	3,2	S294	89,9	3,2
S125	116,7	4,3	S295	63,1	3,6
S126	86,7	7,4	S296	110,6	7,3
S127	118,5	4,9	S297	95,0	7,7
S128	109,4	0,9	S298	73,8	4,1
S129	110,9	3,9	S299	93,5	6,5
S130	99,4	11,8	S300	97,0	28,0
S131	104,6	12,5	S301	97,9	11,2
S132	102,3	7,3	S302	108,0	8,3
S133	109,2	1,5	S303	100,6	5,6
S134	105,0	11,7	S304	95,9	4,1

ARNip modificado	ARNm de SNCA (ARNip 2 pM)		ARNip modificado	ARNm de SNCA (ARNip 2 pM)	
	Media	SD		Media	SD
S135	120,1	9,3	S305	102,3	16,0
S136	106,1	8,0	S306	105,4	11,8
S137	96,1	36,1	S307	101,6	7,8
S138	83,1	21,0	S308	98,8	10,6
S139	95,3	12,8	S309	97,3	1,5
S140	112,5	0,7	S310	84,6	8,3
S141	86,3	22,8	S311	98,1	4,5
S142	84,0	20,3	S312	82,6	6,6
S143	89,4	32,6	S313	93,8	1,3
S144	95,1	10,0	S314	96,2	6,8
S145	99,3	2,3	S315	103,3	14,3
S146	107,1	2,5	S316	100,6	5,1
S147	102,4	0,6	S317	98,4	15,1
S148	93,9	3,3	S318	101,9	3,1
S149	85,2	9,3	S319	109,2	12,8
S150	92,6	10,3	S320	87,2	7,3
S151	88,6	6,3	S321	32,6	1,2
S152	81,3	5,0	S322	94,4	16,9
S153	93,1	5,9	S323	86,8	6,5
S154	80,4	8,5	S324	97,9	11,5
S155	92,2	5,8	S325	90,3	7,3
S156	96,8	13,1	S326	93,7	6,8
S157	85,3	6,0	S327	99,8	6,2
S158	101,9	6,5	S328	54,7	4,4
S159	107,1	7,5	S329	96,9	8,2
S160	110,4	1,8	S330	97,3	9,2
S161	91,4	11,6	S331	96,9	8,6
S162	76,7	9,3	S332	89,5	14,4
S163	88,5	11,4	S333	117,4	14,9
S164	91,2	3,2	S334	63,7	22,9
S165	97,6	12,2	S335	108,1	11,6
S166	81,7	1,7	S336	88,0	8,7
S167	98,3	6,9	S337	98,4	2,1
S168	91,8	5,4	S338	115,3	6,6
S169	42,0	3,4	S339	150,9	41,4

ARNip modificado	ARNm de SNCA (ARNip 2 pM)		ARNip modificado	ARNm de SNCA (ARNip 2 pM)	
	Media	SD		Media	SD
S170	91,9	3,0	S340	105,6	12,1

Tabla 6. IC₅₀ e intervalos de confianza del 95 % de los ARNip de SNCA modificados seleccionados en células Kelly del neuroblastoma humano con transfección, como se describe en el Ejemplo 2. Los valores de IC₅₀ se estiman usando diferentes conjuntos

5 de cebadores RT-qPCR SNCA_B08, SNCA_B03 y SNCA_B05.

ARNip modificado	SNCA_B08		SNCA_B03		SNCA_B05	
	IC ₅₀ pM	IC ₅₀ CI a 95 % pM	IC ₅₀ pM	IC ₅₀ CI a 95 % pM	IC ₅₀ pM	IC ₅₀ CI a 95 % pM
S13	8,6	4,4 a 15,4	18,9	12,0 a 28,3	5,9	3,0 a 10,6
S14	11,6	5,0 a 23,3	12	5,1 a 24,5	2,2	0,57 a 6,6
S15	50,9	27,5 a 84,5	46,3	26,3 a 75,7	16,2	6,1 a 38,1
S28	4,6	2,1 a 8,8	8	5,3 a 12,1	1,4	0,34 a 4,4
S29	25,5	7,6 a 59,5	31,7	11,6 a 68,6	16,6	5,3 a 38,2
S30	34,4	10,5 a 81,5	37,9	14,9 a 76,6	21,1	6,1 a 54,6
S35	58	24,5 a 119,3	18,3	7,7 a 38,6	16,9	7,6 a 33,9
S54	11	5,7 a 19,1	34,9	25,6 a 45,8	8,6	2,5 a 23,5
S57	8,2	3,2 a 17,5	29,7	17,2 a 46,3	26,2	11,3 a 47,8
S58	7,9	3,5 a 15,4	30,5	19,2 a 44,3	14,5	4,2 a 33,3
S63	10	6,0 a 15,2	9,6	5,5 a 15,2	9	2,9 a 20,1
S111	1,5	0,58 a 3,4	6,9	3,7 a 11,7	3,1	1,7 a 5,3
S169	1,2	8,0 a 18,0	11,2	7,3 a 16,3	10,5	6,5 a 15,9
S179	1,4	8,4 a 21,8	11,4	7,1 a 17,1	12,9	6,8 a 21,6
S183	6,9	4,1 a 10,8	5,5	3,4 a 8,3	6,5	3,7 a 10,4
S184	2,2	1,2 a 3,8	1,8	0,91 a 3,1	2,1	1,2 a 3,4
S185	8,4	4,8 a 13,0	5,4	3,0 a 8,8	6,3	3,8 a 9,9
S198	0,98	0,55 a 1,6	1,1	0,58 a 1,8	0,94	0,51 a 1,6
S199	11,5	4,4 a 24,5	6,4	2,0 a 16,3	5,3	2,0 a 12,3
S202	27,6	7,3 a 74,5	16,5	5,7 a 38,7	17,7	6,2 a 40,9
S204	26,3	11,7 a 51,3	17,9	8,9 a 32,3	10	4,6 a 19,6
S207	22,2	10,4 a 41,6	12,7	5,1 a 27,2	14,9	7,9 a 26,0

S328	7	2,5 a 16,8	3,9	1,5 a 8,9	4,5	2,0 a 9,5
S113	2,3	1,3 a 3,9	1,2	0,69 a 1,9	1,3	0,71 a 2,3
S201	32,1	18,5 a 51,7	21,7	11,0 a 38,7	26,1	13,2 a 46,2

Tabla 7. Secuencias de cebadores qPCR y catálogos de ensayos PrimeTime qPCR (IDT), como se describe en el **Ejemplo 2**.

Diana	Especies	Nombre del cebador	Secuencia de cebador adelante/inverso (5'-3') o catálogo de ensayos PrimeTime qPCR	
GAPDH	Humano	Hs_GAPDH	AAGGTGAAGGTCGGAGTCAA C	GGGGTCATTGATGGCAACAAT A
ENOX2	Humano	Hs_ENOX2	TCATTGTGGAAGTTTTGAGC A	TGCGGTAACCAGACAGATACA
SNCA	Humano	SNCA-B03	GGAAAGACAAAAGAGGGTGT	CCAACATTTGTCACTTGCTC
SNCA	Humano	SNCA-B08	TTCTGGAAGATATGCCTGTG	GGTTCGTAGTCTTGATACCC
SNCA	Humano	SNCA-B05	AGTGACAAATGTTGGAGGAG	GGTTCGTAGTCTTGATACCC
AP3D1	Ratón	Mm_AP3D1	CAAGGGCAGTATCGACCGC	GATCTCGTCAATGCACTGGGA
PAK1IP1	Ratón	Mm_PAK1IP1	CTGTGGCTGATTTCACTCACC	CCCACTGATTAAGTGCTGGTT G
SNCA	Ratón	Mm_SNCA_3T5	Mm.PT.58.8495900	
SNCA	Ratón	Mm_SNCA_5T6	Mm.PT.58.31467954	
SNCA	Ratón	Mm_SNCA_5T7	Mm.PT.58.16783739	
RPLPO	Ratón	Mm_RPLPO	Mm.PT.58.43894205	
ACTB	Ratón	Mm_ACTB	Mm.PT.39a.22214843.g	
SNCA	Humano	Hs_SNCA_5T7	Hs.PT.58.21444365	
SNCA	Humano	Hs_SNCA_3T5	Hs.PT.58.912923	

5

Tabla 8. Eficiencia de reducción del ARNm de SNCA de conjugados selectos de colesterol-ARNip en neuronas corticales derivadas de IPSC humanas tratadas durante 7 días, como se describe en el **Ejemplo 3** (n=3). Los datos se presentan como IC₅₀ y 95 % de intervalos de confianza, que se calculan a partir de un log([fármaco]) versus curva de respuesta normalizada ajustada usando el software GraphPad Prism versión 7.00.

10

Conjugado de ARNip	IC ₅₀ (M)	IC ₅₀ IC de 95 % (M)
S356	3,787e-08	3,329e-008 a 4,313e-008
S358	2,405e-08	1,889e-008 a 3,094e-008
S362	2,249e-08	1,895e-008 a 2,634e-008
S363	1,486e-08	1,255e-008 a 1,755e-008
S364	2,398e-08	1,887e-008 a 3,089e-008

Tabla 9. Eficiencia de reducción del ARNm de SNCA de conjugados selectos de colesterol-ARNip en neuronas corticales derivadas de IPSC humanas tratadas durante 14 días, como se describe en el **Ejemplo 3** (n=3). Los datos se presentan como IC₅₀ y 95 % de intervalos de confianza, que se calculan a partir de un log([fármaco]) versus curva de respuesta normalizada ajustada usando el software GraphPad Prism versión 7.00.

Conjugado de ARNip	IC ₅₀ (M)	IC ₅₀ IC de 95 % (M)
S356	1,351e-08	1,015e-008 a 1,776e-008
S358	9,487e-09	8,027e-008 a 1,113e-009
S362	7,174e-09	5,816e-009 a 8,691e-009
S363	5,433e-09	4,277e-009 a 6,774e-009
S364	1,775e-08	1,293e-008 a 2,360e-008

Tabla 10. Eficiencia de reducción de la proteína α -sinucleína de conjugados colesterol-siRNA seleccionados en neuronas corticales derivadas de IPSC humanas tratadas durante 14 días, como se describe en el **Ejemplo 3** (n=3). Los datos se presentan como IC₅₀ y 95 % de intervalos de confianza, que se calculan a partir de un log([fármaco]) versus curva de respuesta normalizada ajustada usando el software GraphPad Prism versión 7.00.

Conjugado de ARNip	IC ₅₀ (M)	IC ₅₀ IC de 95 % (M)
S356	3,448e-08	1,810e-008 a 6,054e-008
S358	7,382e-09	4,753e-008 a 1,055e-009

S362	1,779e-08	1,365e-008 a 2,459e-008
S363	4,963e-09	3,708e-009 a 6,644e-009
S364	2,185e-08	1,013e-008 a 5,509e-008

Tabla 11. Eficiencia de reducción del ARNm de SNCA de conjugados selectos de colesterol-ARNip en neuronas corticales derivadas de IPSC humanas tratadas durante 14 días a concentraciones de 200 nM, 40 nM y 8 nM, como se describe en el **Ejemplo 3**

5 (n=3). Los datos se presentan como ARNm de SNCA restante en relación con el control.

Conjugado de ARNip	200 nM		40 nM		8 nM	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD
S356	0,244	0,009	0,592	0,009	0,881	0,095
S358	0,291	0,030	0,647	0,115	0,923	0,059
S362	0,883	0,081	0,958	0,047	0,967	0,017
S363	0,747	0,067	0,926	0,022	1,049	0,011
S364	0,804	0,137	1,051	0,137	1,075	0,107
S369	0,140	0,005	0,406	0,036	0,716	0,061
S422	0,133	0,008	0,351	0,053	0,625	0,092
S423	0,111	0,003	0,408	0,013	0,731	0,035
S424	0,083	0,006	0,187	0,034	0,472	0,035
S419	0,113	0,006	0,322	0,080	0,672	0,028
S420	0,102	0,010	0,421	0,012	0,760	0,035
S421	0,060	0,004	0,170	0,010	0,435	0,009
S425	0,142	0,031	0,412	0,113	0,669	0,110
S426	0,794	0,033	0,892	0,074	0,988	0,040
S427	0,082	0,005	0,292	0,054	0,655	0,040
S428	0,189	0,025	0,457	0,034	0,788	0,048
S429	0,107	0,014	0,475	0,033	0,792	0,066
S430	0,082	0,013	0,220	0,030	0,538	0,015
S431	0,122	0,009	0,389	0,063	0,656	0,039
S432	0,141	0,004	0,535	0,058	0,826	0,115
S433	0,080	0,004	0,204	0,008	0,526	0,020
S434	0,102	0,018	0,267	0,023	0,597	0,053
S435	0,114	0,021	0,466	0,074	0,748	0,056

Conjugado de ARNip	200 nM		40 nM		8 nM	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD
S436	0,106	0,006	0,232	0,014	0,627	0,003
S437	0,142	0,013	0,389	0,029	0,668	0,061
S438	0,666	0,070	0,857	0,158	1,042	0,135
S439	0,101	0,010	0,338	0,005	0,720	0,050
S410	0,253	0,048	0,566	0,041	0,900	0,157
S411	1,001	0,131	1,108	0,113	1,036	0,128
S412	0,105	0,010	0,365	0,019	0,716	0,063
S413	0,186	0,046	0,504	0,053	0,801	0,104
S414	0,912	0,085	0,954	0,143	1,021	0,019
S415	0,093	0,001	0,376	0,012	0,732	0,042
S416	0,237	0,018	0,611	0,056	0,805	0,019
S417	0,920	0,164	1,016	0,091	0,998	0,014
S418	0,102	0,010	0,361	0,029	0,784	0,027
S376	0,096	0,001	0,202	0,011	0,515	0,042
S381	0,228	0,032	0,454	0,017	0,672	0,100
S386	0,154	0,006	0,410	0,071	0,668	0,013
S391	0,118	0,010	0,286	0,041	0,632	0,105
S407	0,118	0,010	0,484	0,056	0,804	0,158
S377	0,116	0,002	0,436	0,047	0,881	0,155
S382	0,754	0,021	0,871	0,075	0,959	0,101
S387	0,838	0,101	0,914	0,059	0,980	0,089
S392	0,615	0,026	0,861	0,117	0,959	0,112
S370	0,066	0,008	0,239	0,008	0,628	0,110
S371	0,131	0,004	0,345	0,032	0,730	0,138
S372	0,141	0,022	0,481	0,008	0,894	0,162
S373	0,062	0,006	0,175	0,021	0,425	0,019
S374	0,186	0,060	0,531	0,060	0,774	0,046
S405	0,077	0,025	0,328	0,025	0,733	0,062
S406	0,138	0,006	0,372	0,010	0,672	0,100
S408	0,072	0,006	0,164	0,005	0,436	0,034
S409	0,196	0,001	0,524	0,001	0,818	0,076
S375	0,090	0,025	0,304	0,025	0,667	0,007
S378	0,080	0,017	0,186	0,005	0,463	0,069
S379	0,135	0,008	0,424	0,008	0,733	0,099
S380	0,740	0,056	0,813	0,056	0,793	0,146
S383	0,174	0,028	0,365	0,018	0,735	0,095

Conjugado de ARNip	200 nM		40 nM		8 nM	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD
S384	0,259	0,004	0,584	0,004	0,740	0,065
S395	0,851	0,061	0,836	0,061	0,981	0,141
S396	0,431	0,031	0,742	0,039	0,973	0,104
S397	0,973	0,097	0,982	0,112	1,017	0,034
S398	0,247	0,043	0,650	0,028	0,913	0,105
S399	0,850	0,056	0,987	0,056	0,929	0,146
S385	0,292	0,044	0,588	0,044	0,744	0,064
S388	0,172	0,036	0,493	0,025	0,816	0,001
S389	0,298	0,092	0,648	0,092	0,733	0,124
S400	0,355	0,125	0,836	0,125	0,879	0,042
S402	1,024	0,022	0,966	0,035	1,027	0,026
S403	0,104	0,005	0,404	0,021	0,722	0,046
S404	0,585	0,075	0,949	0,075	0,950	0,078
S390	0,181	0,003	0,558	0,003	0,802	0,025
S393	0,108	0,008	0,341	0,031	0,669	0,098
S394	0,206	0,042	0,573	0,042	0,748	0,001

Tabla 12. Eficiencia de reducción del ARNm de SNCA de conjugados selectos de lípido-ARNip en neuronas corticales derivadas de IPSC humanas tratadas durante 7 días, como se describe en el **Ejemplo 3** (n=3). Los datos se presentan como IC₅₀ y 95 % de intervalos de confianza, que se calculan a partir de un log([fármaco]) versus curva de respuesta normalizada ajustada usando el software GraphPad Prism versión 7.00.

Conjugado de ARNip	IC ₅₀ (M)	IC ₅₀ IC de 95 % (M)
S464	4,274e-07	2,460e-007 a 1,060e-006
S465	4,158e-07	2,793e-007 a 7,579e-007
S462	5,058e-07	2,517e-007 a 3,156e-006
S467	3,045e-07	1,658e-007 a 9,319e-007
S468	1,807e-07	9,744e-008 a 4,339e-007
S466	1,030e-06	5,317e-007 a 4,303e-006

Tabla 13. Eficiencia de reducción de la proteína α -sinucleína de conjugados lípido-siRNA seleccionados en neuronas corticales derivadas de IPSC humanas tratadas durante 14 días, como se describe en el **Ejemplo 3** (n=3). Los datos se presentan como IC₅₀ y 95 % de intervalos de confianza, que se calculan a partir de un log([fármaco]) versus curva de respuesta normalizada ajustada usando el software GraphPad Prism versión 7.00.

Conjugado de ARNip	IC ₅₀ (M)	IC ₅₀ IC de 95 % (M)
S464	1,212e-07	8,039e-008 a 2,015e-007
S465	1,806e-07	9,082e-008 a 6,607e-007
S462	1,979e-07	1,219e-007 a 3,771e-007
S467	1,057e-07	7,298e-008 a 1,588e-007
S468	1,696e-07	7,798e-008 a 6,093e-007
S466	2,868e-07	8,779e-008 a 9,858e-005

Tabla 14. Medición LC-MS de la estabilidad de la cadena codificante y de la cadena no codificante de conjugados selectos de colesterol-ARNip en homogeneizado de cerebro de ratón, como se describe en el **Ejemplo 4** (n=3). Los datos se presentan como % de estabilidad.

Conjugado de ARNip	% de estabilidad			
	Cadena codificante		Cadena no codificante	
	Media	SD	Media	SD
S358	57,9	7,9	54,0	9,8
S369	52,3	6,7	68,0	8,1
S419	53,8	4,1	89,9	8,8
S422	51,2	4,2	86,6	3,3
S425	61,9	12,6	92,3	0,5
S428	72,2	11,8	91,2	7,9
S413	90,7	6,3	88,7	1,7
S376	83,7	3,7	72,7	5,3

Conjugado de ARNip	% de estabilidad			
	Cadena codificante		Cadena no codificante	
	Media	SD	Media	SD
S391	80,4	7,2	91,7	9,6
S406	92,0	10,6	66,7	8,0
S371	114,2	6,9	79,2	5,9
S420	69,5	28,6	112,9	26,7
S423	67,7	20,5	84,2	12,7
S426	52,1	8,1	84,5	3,0
S429	31,1	4,9	61,5	7,8
S414	67,8	15,7	64,8	10,3
S407	57,9	6,6	55,8	4,8
S377	74,5	0,4	71,8	6,0
S392	77,6	6,3	71,7	5,1
S372	89,1	4,4	69,0	4,3
S421	60,6	3,6	83,7	8,4
S424	60,8	6,1	85,2	6,7
S427	69,5	3,5	94,2	1,4
S433	63,9	3,7	94,7	14,2
S430	71,8	2,8	91,4	6,0
S436	71,0	6,3	69,7	13,7
S439	55,7	3,1	59,0	6,1
S415	69,1	2,6	66,6	4,3
S418	70,7	5,1	71,5	2,3
S412	89,1	9,8	86,3	7,8
S408	76,1	2,8	47,6	1,7
S373	79,4	15,8	69,9	7,1
S378	86,8	6,9	79,6	7,7
S383	65,9	2,3	56,5	2,8
S388	80,8	2,5	70,5	1,5
S393	94,3	1,0	76,3	1,2
S398	92,8	6,2	82,6	3,0
S403	105,4	2,7	79,0	3,7
MSC-2-V	66,9	4,7	83,3	2,1

Tabla 15. Medición LC-MS de la estabilidad de la cadena codificante y de la cadena no codificante de conjugados selectos de lípido-ARNip en homogeneizado de cerebro de

ratón, como se describe en el **Ejemplo 4** (n=6). Los datos se presentan como% de estabilidad.

Conjugado de ARNip	% de estabilidad			
	Cadena codificante		Cadena no codificante	
	Media	SD	Media	SD
S464	88,5	16,1	86,6	7,8
S465	86,4	8,3	81,1	13,1
S462	89,5	7,8	73,1	9,6
S467	88,4	17,2	94,9	12,8
S468	89,5	8,8	94,3	7,5
S466	86,7	8,8	85,5	2,6
MSC-2-V	51,5	8,7	79,5	2,9

- 5 **Tabla 16.** Medición LC-MS de la estabilidad de la cadena codificante y de la cadena no codificante de conjugados selectos de lípido-ARNip seleccionados en lisosomas hepáticos humanos, como se describe en el **Ejemplo 4** (n=6). Los datos se presentan como% de estabilidad.

Conjugado de ARNip	% de estabilidad			
	Cadena codificante		Cadena no codificante	
	Media	SD	Media	SD
S464	106,6	20,7	97,7	8,1
S465	78,5	10,8	80,5	11,9
S462	81,6	26,5	87,8	8,9
S467	99,1	6,5	101,1	5,5
S468	104,5	7,7	101,7	10,6
S466	95,9	23,5	92,9	7,3
MSC-2-V	0,5	0,5	83,3	3,8

Tabla 17. Medición LC-MS de la estabilidad de la cadena codificante y de la cadena no codificante de conjugados selectos de lípido-ARNip seleccionados en tritosomas de hígado de rata, como se describe en el **Ejemplo 4** (n=6). Los datos se presentan como % de estabilidad.

5

Conjugado de ARNip	% de estabilidad			
	Cadena codificante		Cadena no codificante	
	Media	SD	Media	SD
S464	99,2	6,6	97,5	8,4
S465	108,0	20,7	99,1	9,0
S462	99,1	12,5	103,0	15,3
S467	108,8	24,5	109,1	20,3
S468	100,0	8,7	100,7	3,8
S466	99,5	13,8	100,1	11,5
MSC-2-V	10,9	24,8	94,4	26,5

Tabla 18. Eficiencia de reducción del ARNm de SNCA de conjugados selectos de colesterol-ARNip y conjugados lípido-ARNip en diversos tejidos *in vivo* en ratones silvestres 7 días después de la inyección de ICV a una dosis de 15 nmol del conjugado, como se describe en el **Ejemplo 5** (n=6 por grupo de tratamiento). Los datos se presentan como niveles de ARNm de SNCA (%) restante.

10

Tejido		Vehículo	Conjugado de ARNip				
			S358	S441	S442	S443	S444
Corteza	Media	100,0	64,6	47,1	36,4	51,1	48,6
	SD	6,5	10,3	6,6	5,8	11,6	15,2
Hipocampo	Media	100,0	35,7	33,9	22,3	34,4	33,4
	SD	5,3	7,0	9,2	4,0	11,6	13,3
Cerebelo	Media	100,0	76,4	76,5	61,0	67,3	65,7
	SD	8,1	8,7	6,7	18,8	20,5	4,9

Médula espinal	Media	100,0	40,2	33,0	24,9	34,7	26,1
	SD	21,5	5,7	9,4	4,3	8,0	4,4
Cuerpo estriado	Media	100,0	54,0	30,5	24,1	30,1	22,8
	SD	8,0	8,6	2,7	4,9	6,7	6,3
Mesencéfalo	Media	100,0	44,0	26,6	28,2	34,2	26,4
	SD	16,0	7,5	2,0	8,4	5,5	6,2
Tronco encefálico	Media	100,0	42,1	35,6	26,4	33,0	28,4
	SD	6,1	2,3	4,8	4,0	1,6	4,2

Tabla 19. Eficiencia de reducción del ARNm de SNCA de conjugados selectos de lípido-ARNip en diversos tejidos *in vivo* en ratones silvestres 7 días después de la inyección de ICV a una dosis de 15 nmol del conjugado, como se describe en el

- 5 **Ejemplo 5** (n=6 por grupo de tratamiento). Los datos se presentan como niveles de ARNm de SNCA (%) restante.

Tejido		Vehículo	Conjugado de ARNip		
			S464	S465	S462
Corteza	Media	100,0	46,1	40,1	36,2
	SD	3,4	13,5	12,4	4,6
Hipocampo	Media	100,0	22,2	23,5	26,2
	SD	7,0	9,8	10,9	4,0
Cerebelo	Media	100,0	29,8	47,3	46,6
	SD	12,4	9,2	7,2	8,9
Médula espinal	Media	100,0	21,2	31,1	32,5
	SD	11,5	3,0	9,4	6,1
Cuerpo estriado	Media	100,0	35,5	27,4	27,2
	SD	2,0	13,6	7,7	5,4
Mesencéfalo	Media	100,0	26,7	21,0	20,8
	SD	6,7	8,0	3,1	2,4
Tronco encefálico	Media	100,0	22,9	25,9	22,9
	SD	3,8	2,8	2,6	1,2

Tabla 20. Eficiencia de reducción de ARNm de SNCA del conjugado lípido-ARNip

S468 en diversos tejidos *in vivo* en ratones silvestres 7 días después de la inyección de ICV a dosis de 60 nmol, 30 nmol, 15 nmol, 7,5 nmol, 3,8 nmol y 1,9 nmol, como se describe en el **Ejemplo 5** (n=5 por grupo de tratamiento). Los datos se presentan como niveles de ARNm de hSNCA (%) restante.

Tejido		Dosis S468 (nmol)						
		60,0	30,0	15,0	7,5	3,8	1,9	0
Corteza	Media	13,6	23,6	56,3	49,2	85,9	119,8	100,0
	SD	10,3	18,8	17,2	23,7	29,6	23,3	40,0
Hipocampo	Media	10,9	16,8	33,3	26,7	52,2	78,5	100,0
	SD	8,4	10,9	12,1	15,4	21,1	22,4	42,0
Cerebelo	Media	22,9	49,4	97,9	90,2	126,7	181,6	100,0
	SD	21,7	55,8	33,7	65,3	68,3	96,8	71,8
Médula espinal	Media	13,6	20,6	37,2	38,7	53,5	93,7	100,0
	SD	9,9	15,9	9,3	19,2	23,6	36,5	59,7
Cuerpo estriado	Media	14,7	22,1	60,4	60,5	120,4	143,2	100,0
	SD	11,6	28,4	26,7	29,0	43,4	35,8	49,9
Mesencéfalo	Media	15,0	36,1	42,3	37,1	94,7	127,4	100,0
	SD	5,0	38,4	29,1	22,6	85,4	71,7	56,5
Tronco encefálico	Media	14,4	27,4	40,7	44,5	63,9	97,1	100,0
	SD	16,3	24,4	8,4	26,0	31,0	27,0	58,6

Tabla 21. Secuencias de nucleótidos de cadena codificante y cadena no codificante

modificadas (5' a 3') con ARNip de SNCA con variantes químicas, conjugadas a colesterol.

- 10 (modificación, con “X” que representa el nucleótido: mX = 2'-OMe; fX = 2'-F; ps = fosforotioato; VP = fosfonato de vinilo; dX = desoxinucleótido; UNA-X = ácido nucleico desbloqueado; GNA-X = ácido nucleico glicol; invAb = abásico inverso; Chol4 = Colesterol)

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S356	mUpsmApsfCmAfAmGfUmGfCmUfC mAfGmUfUmCfCmAfApsmUpsmU(Ch ol4)	1361	(VPmU)psfUpsmGfGmAfAmCfUmGfA mGfCmAfCmUfUmGfUmApsmUpsmU	1362
S358	mGpsmUpsfGmAfCmUfAmCfCmAfC mUfUmAfUmUfUmCfApsmUpsmU(Ch ol4)	1363	(VPmU)psfGpsmAfAmAfUmAfAmGfU mGfGmUfAmGfUmCfAmCpsmUpsmU	1364
S362	mApsmGpsfCmCfAmUfGmGfAmUfG mUfAmUfUmCfAmUfApsmUpsmU(Ch ol4)	1365	(VPmU)psfApsmUfGmAfAmUfAmCfA mUfCmCfAmUfGmGfCmUpsmUpsmU	1366
S363	mApsmGpsfCmAfGmUfGmAfUmUfG mAfAmGfUmAfUmCfApsmUpsmU(Ch ol4)	1367	(VPmU)psfGpsmAfUmAfCmUfUmCfA mAfUmCfAmCfUmGfCmUpsmUpsmU	1368
S364	mCpsmUpsfGmUfUmGfUmUfCmAfG mAfAmGfUmUfGmUfApsmUpsmU(Ch ol4)	1369	(VPmU)psfApsmCfAmAfCmUfUmCfU mGfAmAfCmAfAmCfAmGpsmUpsmU	1370
S369	(InvAb)psmGpsmUmGmAmCmUfAfCf CmAmCmUmUmAmUmUmUmCpsmA ps(InvAb)(Chol4)	1371	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAmAfGm UmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUp smU	1372
S422a	(InvAb)psmApsmAmGmUmGmAmCm UfAfCmCfAmCmUmUmAmUmUmU mCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1559	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAfAfGm UmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUp smU	1374
S423	(InvAb)psmUpsmUmAmGmCmCmAm UfGfGfAmUmGmUmAmUmUmCmAm UpsmAps(InvAb)(Chol4)	1375	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUfAfCm AmUmCmCfAmUfGmGmCmUpsmA psmA	1376
S424	(InvAb)psmUpsmCmAmGmCmAmGm UfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUm CpsmAps(InvAb)(Chol4)	1377	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUfUfCm AmAmUmCfAmCfUmGmCmUpsmGp smA	1378
S419a	(InvAb)psmApsmAmGmUmGmAmCm UfAfCmCfAmCmUmUmAmUmUmU mCmAps(InvAb)(Chol4)	1560	(VPmU)psfGpsmApsfAmAfUmAfAmGf UmGfGmUfAmGfUmCfAmCmUpsmU	1380
S420	(InvAb)psmUpsmUmAmGmCmCmAm UfGfGfAmUmGmUmAmUmUmCmAm UmAps(InvAb)(Chol4)	1381	(VPmU)psfApsmUpsfGmAfAmUfAmCf AmUfCmCfAmUfGmGfCmUmApsmA	1382
S421	(InvAb)psmUpsmCmAmGmCmAmGm UfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUm CmAps(InvAb)(Chol4)	1383	(VPmU)psfGpsmApsfUmAfCmUfUmC fAmAfUmCfAmCfUmGfCmUmGpsmA	1384
S425a	(InvAb)psmApsmAmGmUmGmAmCm UfAfCmCfAmCmUmUmAmUmUmU mCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1561	(VPmU)psfGpsmAmAmAmU(UNA- A)mAmGmUmGmGmUfAmG fUmCmAmCpsmUpsmU	1386
S426	(InvAb)psmUpsmUmAmGmCmCmAm UfGfGfAmUmGmUmAmUmUmCmAm UpsmAps(InvAb)(Chol4)	1387	(VPmU)psfApsmUmGmAmA(UNA- U)mAmCmAmUmCmCfAmU fGmGmCmUpsmApsmA	1388
S427	(InvAb)psmUpsmCmAmGmCmAmGm UfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUm CpsmAps(InvAb)(Chol4)	1389	(VPmU)psfGpsmAmUmAmC(UNA- U)mUmCmAmAmUmCfAmC fUmGmCmUpsmGpsmA	1390
S428	(InvAb)psmApsmAmGmUmGmAmCm UfAmCfdCmAmCmUmUmAmUmUmU mCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1391	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAfAfGm UmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUp smU	1392

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S429	(InvAb)psmUpsmUmAmGmCmCmAm UfGmGfdAmUmGmUmAmUmUmCm AmUpsmAps(InvAb)(Chol4)	1393	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUfAfCm AmUmCmCfAmUfGmGmCmUpsmAp smA	1394
S430	(InvAb)psmUpsmCmAmGmCmAmGm UfGmAfdTmUmGmAmAmGmUmAmU mCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1395	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUfUfCm AmAmUmCfAmCfUmGmCmUpsmGp smA	1396
S431a	(InvAb)psmApsmAmGmUmGmAmCm UfAfCmCfmAmCmUmUmAmUmUmU mCpsmAps(InvAb)(Chol4)	1562	(VPmU)psfGpsmApsmAmAfUmAfAfG mUmGmGmUfAmGfUmCmAmCmUps mU	1398
S432	(InvAb)psmUpsmUmAmGmCmCmAm UfGfGfAmUmGmUmAmUmUmCmAm UpsmAps(InvAb)(Chol4)	1399	(VPmU)psfApsmUpsmGmAfAmUfAfC mAmUmCmCfAmUfGmGmCmUmAps mA	1400
S433	(InvAb)psmUpsmCmAmGmCmAmGm UfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUm CpsmAps(InvAb)(Chol4)	1401	(VPmU)psfGpsmApsmUmAfCmUfUfC mAmAmUmCfAmCfUmGmCmUmGps mA	1402
S434a	(InvAb)psmGpsmUmGmAmCmUfAfC mCfmAmCmUmUmAmUmUmUmCps mAps(InvAb)(Chol4)	1563	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAfAfGm UmGmGmUfAmGfUmCmAmCmUmU psmApsmG	1404
S435	(InvAb)psmApsmGmCmCmAmUfGfGf AmUmGmUmAmUmUmCmAmUpsmA ps(InvAb)(Chol4)	1405	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUfAfCm AmUmCmCfAmUfGmGmCmUmAmA psmUpsmG	1406
S436	(InvAb)psmApsmGmCmAmGmUfGfAf UmUmGmAmAmGmUmAmUmCpsm Aps(InvAb)(Chol4)	1407	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUfUfCm AmAmUmCfAmCfUmGmCmUmGmA psmUpsmG	1408
S437a	(InvAb)psmGpsmUmGmAmCmUfAfC mCfmAmCmUmUmAmUmUmUmCps mAps(InvAb)(Chol4)	1564	(VPmU)psfGpsmAmAmAmU(UNA- A)mAmGmUmGmGmUfAmG fUmCmAmCmUmUpsmApsmG	1410
S438	(InvAb)psmApsmGmCmCmAmUfGfGf AmUmGmUmAmUmUmCmAmUpsmA ps(InvAb)(Chol4)	1411	(VPmU)psfApsmUmGmAmA(UNA- U)mAmCmAmUmCmCfAmU fGmGmCmUmAmApsmUpsmG	1412
S439	(InvAb)psmApsmGmCmAmGmUfGfAf UmUmGmAmAmGmUmAmUmCpsm Aps(InvAb)(Chol4)	1413	(VPmU)psfGpsmAmUmAmC(UNA- U)mUmCmAmAmUmCfAmC fUmGmCmUmGmApsmUpsmG	1414
S410a	mGpsmUpsfGmAmCmUfAfCmCfmAm CfUmUmAmUmUfUpsmCpsmA(Chol4)	1565	(VPmU)psfGpsmApsmAmAfU(UNA- A)mAmGmUmGmGmUfA mGfUmCmAmCmUpsmU	1416
S411	mApsmGpsfCmCmAmUfGfGfAmUmG fUmAmUmUmCfApsmUpsmA(Chol4)	1417	(VPmU)psfApsmUpsmGmAfA(UNA- U)mAmCmAmUmCmCfA mUfGmGmCmUmApsmA	1418
S412	mApsmGpsfCmAmGmUfGfAfUmUmG fAmAmGmUmAfUpsmCpsmA(Chol4)	1419	(VPmU)psfGpsmApsmUmAfC(UNA- U)mUmCmAmAmUmCfA mCfUmGmCmUmGpsmA	1420
S413a	(InvAb)psmGpsmUfGmAmCmUfAfCm CfmAmCfUmUmAmUmUfUpsmCpsm A(Chol4)	1566	(VPmU)psfGpsmAmAmAfU(UNA- A)mAmGmUmGmGmUfA mGfUmCmAmCpsmUpsmU	1422
S414	(InvAb)psmApsmGfCmCmAmUfGfGfA mUmGfUmAmUmUmCfApsmUpsmA(Chol4)	1423	(VPmU)psfApsmUmGmAfA(UNA- U)mAmCmAmUmCmCfAmU fGmGmCmUpsmApsmA	1424

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S415	(InvAb)psmApsmGfCmAmGmUfGfAfU mUmGfAmAmGmUmAfUpsmCpsmA(Chol4)	1425	(VPmU)psfGpsmAmUmAfC(UNA- U)mUmCmAmAmUmCfAmC fUmGmCmUpsmGpsmA	1426
S416a	(InvAb)psmGpsmUfGmAmCmUfAfCm CfmAmCfUmUmAmUmUfUpsmCpsm A(Chol4)	1567	(VPmU)psfGpsmApsmAmAfU(UNA- A)mAmGmUmGmGmUfA mGfUmCmAmCmUpsmU	1428
S417	(InvAb)psmApsmGfCmCmAmUfGfGfA mUmGfUmAmUmUmCfApsmUpsmA(Chol4)	1429	(VPmU)psfApsmUpsmGmAfA(UNA- U)mAmCmAmUmCmCfA mUfGmGmCmUmApsmA	1430
S418	(InvAb)psmApsmGfCmAmGmUfGfAfU mUmGfAmAmGmUmAfUpsmCpsmA(Chol4)	1431	(VPmU)psfGpsmApsmUmAfC(UNA- U)mUmCmAmAmUmCfA mCfUmGmCmUmGpsmA	1432
S376a	mApsmApsmGmUmGmAfCmUfAfCm CfmAmCmUmUmAmUmUmUpsmCps mA(Chol4)	1568	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAfAfGm UmGmGmUfAmGfUmCmAmCmUmU psmApsmG	1434
S381	mApsmApsmGmUmGmAmCmUdAm CdCmAmCmUmUmAmUmUmUpsmC psmA(Chol4)	1435	(VPmU)psdGpsmAmAdAmUdAmAmG mUmGdGmUdAmGmUmCmAmCmU mUpsmApsmG	1436
S386a	mApsmApsmGmUmGmAfCmUfAfCm CfmAmCmUmUmAmUmUmUpsmCps mA(Chol4)	1569	(VPmU)psfGpsmAmAmAfU(GNA- A)fAfGmUmGmGmUfAmG fUmCmAmCmUmUpsmApsmG	1438
S391a	mApsmApsmGmUmGmAfCmUfAfCm CfmAmCmUmUmAmUmUmUpsmCps mA(Chol4)	1570	(VPmU)psfGpsmAmAmAfU(UNA- A)fAfGmUmGmGmUfAmG fUmCmAmCmUmUpsmApsmG	1440
S407	(InvAb)psmApsmGmCmCfAmUfGfGfA mUmGmUmAmUmUmCmApsmUpsm A(Chol4)	1441	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUmAmC mAmUmCmCfAmUfGmGmCmUpsmU psmU	1442
S377	mUpsmUpsmAmGmCmCfAmUfGfGfA mUmGmUmAmUmUmCmApsmUpsm A(Chol4)	1443	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUfAfCm AmUmCmCfAmUfGmGmCmUmAmA psmUpsmG	1444
S382	mUpsmUpsmAmGmCmCmAmUdGm GdAmUmGmUmAmUmUmCmApsmU psmA(Chol4)	1445	(VPmU)psdApsmUmGdAmAdTmAmC mAmUdCmCdAmUmGmGmCmUmA mApsmUpsmG	1446
S387	mUpsmUpsmAmGmCmCfAmUfGfGfA mUmGmUmAmUmUmCmApsmUpsm A(Chol4)	1447	(VPmU)psfApsmUmGmAfA(GNA- U)fAfCmAmUmCmCfAmU fGmGmCmUmAmApsmUpsmG	1448
S392	mUpsmUpsmAmGmCmCfAmUfGfGfA mUmGmUmAmUmUmCmApsmUpsm A(Chol4)	1449	(VPmU)psfApsmUmGmAfA(UNA- U)fAfCmAmUmCmCfAmU fGmGmCmUmAmApsmUpsmG	1450
S370	mUpsmApsfCmAmAmGfUfGfCmUmC fAmGmUmUmCfCpsmApsmA(Chol4)	1451	(VPmU)psfUpsmGmGmAfAmCmUmG mAmGmCmAfCmUfUmGmUmApsmC psmA	1452
S371a	mGpsmUpsfGmAmCmUfAfCmCfmAm CfUmUmAmUmUfUpsmCpsmA(Chol4)	1571	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAmAmG mUmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmU psmU	1454
S372	mApsmGpsfCmCmAmUfGfGfAmUmG fUmAmUmUmCfApsmUpsmA(Chol4)	1455	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUmAmC mAmUmCmCfAmUfGmGmCmUpsmA psmA	1456

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S373	mApsmGpsfCmAmGmUfGfAfUmUmGfAmAmGmUmAfUpsmCpsmA(Chol4)	1457	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUmUmCmAmAmUmCfAmCfUmGmCmUpsmGpsmA	1458
S374	mCpsmUpsfGmUmUmGfUfUfCmAmGfAmAmGmUmUfGpsmUpsmA(Chol4)	1459	(VPmU)psfApsmCmAmAfCmUmUmCmUmGmAmAfCmAfAmCmAmGpsmCpsmA	1460
S405	(InvAb)psmUpsmAmCmAfAmGfUfGfCmUmCmAmGmUmUmCmCpsmApsmA(Chol4)	1461	(VPmU)psfUpsmGmGmAfAmCmUmGmAmGmCmAfCmUfUmGmUmApsmUpsmU	1462
S406a	(InvAb)psmGpsmUmGmAfCmUfAfCmCfmAmCmUmUmAmUmUmUpsmCpsmA(Chol4)	1572	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAmAmGmUmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUpsmU	1464
S408	(InvAb)psmApsmGmCmAfGmUfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUpsmCpsmA(Chol4)	1465	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUmUmCmAmAmUmCfAmCfUmGmCmUmGpsmUpsmU	1466
S409	(InvAb)psmCpsmUmGmUfUmGfUfUfCmAmGmAmAmGmUmUmGpsmUpsmA(Chol4)	1467	(VPmU)psfApsmCmAmAfCmUmUmCmUmGmAmAfCmAfAmCmAmGpsmUpsmU	1468
S375	mUpsmGpsmUmAmCmAfAmGfUfGfCmUmCmAmGmUmUmCmCpsmApsmA(Chol4)	1469	(VPmU)psfUpsmGmGmAfAmCfUfGmAmGmCmAfCmUfUmGmUmAmCmApsmGpsmG	1470
S378	mUpsmCpsmAmGmCmAfGmUfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUpsmCpsmA(Chol4)	1471	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUfUfCmAmAmUmCfAmCfUmGmCmUmGmApsmUpsmG	1472
S379	mUpsmGpsmCmUmGmUfUmGfUfUfCmAmGmAmAmGmUmUmGpsmUpsmA(Chol4)	1473	(VPmU)psfApsmCmAmAfCmUfUfCmUmGmAmAfCmAfAmCmAmGmCmApsmApsmC	1474
S380	mUpsmGpsmUmAmCmAmAmGdTmGdCmUmCmAmGmUmUmCmCpsmApsmA(Chol4)	1475	(VPmU)psdTpsmGmGdAmAdCmUmGmAmGdCmAdCmUmUmGmUmAmCmApsmGpsmG	1476
S383	mUpsmCpsmAmGmCmAmGmUdGmAdTmUmGmAmAmGmUmAmUpsmCpsmA(Chol4)	1477	(VPmU)psdGpsmAmUdAmCdTmUmCmAmAdTmCdAmCmUmGmCmUmGmApsmUpsmG	1478
S384	mUpsmGpsmCmUmGmUmUmGdTmUdCmAmGmAmAmGmUmUmGpsmUpsmA(Chol4)	1479	(VPmU)psdApsmCmAAdAmCdTmUmCmUmGdAmAdCmAmAmCmAmGmCmApsmApsmC	1480
S395	mUpsmApsfCmAmAmGfUfGfCmUmCfAmGmUmUmCfCpsmApsmA(Chol4)	1481	(VPmU)psfUpsmGmGmAfA(GNA-C)mUmGmAmGmCmAfCmUfUmGmUmApsmCpsmA	1482
S396a	mGpsmUpsfGmAmCmUfAfCmCfmAmCfUmUmAmUmUfUpsmCpsmA(Chol4)	1573	(VPmU)psfGpsmAmAmAfU(GNA-A)mAmGmUmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUpsmU	1484
S397	mApsmGpsfCmCmAmUfGfGfAmUmGfUmAmUmUmCfApsmUpsmA(Chol4)	1485	(VPmU)psfApsmUmGmAfA(GNA-U)mAmCmAmUmCmCfAmUfGmGmCmUpsmApsmA	1486
S398	mApsmGpsfCmAmGmUfGfAfUmUmGfAmAmGmUmAfUpsmCpsmA(Chol4)	1487	(VPmU)psfGpsmAmUmAfC(GNA-U)mUmCmAmAmUmCfAmCfUmGmCmUpsmGpsmA	1488

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S399	mCpsmUpsfGmUmUmGfUfUfCmAmGfAmAmGmUmUfGpsmUpsmA(Chol4)	1489	(VPmU)psfApsmCmAmAfC(GNA-U)mUmCmUmGmAmAfCmAfAmCmAmGpsmCpsmA	1490
S385	mUpsmGpsmUmAmCmAfAmGfUfGfCmUmCmAmGmUmUmCmCpsmApsmA(Chol4)	1491	(VPmU)psfUpsmGmGmAfA(GNA-C)fUfGmAmGmCmAfCmUfUmGmUmAmCmApsmGpsmG	1492
S388	mUpsmCpsmAmGmCmAfGmUfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUpsmCpsmA(Chol4)	1493	(VPmU)psfGpsmAmUmAfC(GNA-U)fUfCmAmAmUmCfAmCfUmGmCmUmGmApsmUpsmG	1494
S389	mUpsmGpsmCmUmGmUfUmGfUfUfCmAmGmAmAmGmUmUmGpsmUpsmA(Chol4)	1495	(VPmU)psfApsmCmAmAfC(GNA-U)fUfCmUmGmAmAfCmAfAmCmAmGmCmApsmApsmC	1496
S400	mUpsmApsfCmAmAmGfUfGfCmUmCfAmGmUmUmCfCpsmApsmA(Chol4)	1497	(VPmU)psfUpsmGmGmAfA(UNA-C)mUmGmAmGmCmAfCmUfUmGmUmApsmCpsmA	1498
S401a	mGpsmUpsfGmAmCmUfAfCmCfmAmCfUmUmAmUmUfUpsmCpsmA(Chol4)	1574	(VPmU)psfGpsmAmAmAfU(UNA-A)mAmGmUmGmGmUfAmGfUmCmAmCpsmUpsmU	1500
S402	mApsmGpsfCmCmAmUfGfGfAmUmGfUmAmUmUmCfApsmUpsmA(Chol4)	1501	(VPmU)psfApsmUmGmAfA(UNA-U)mAmCmAmUmCmCfAmUfGmGmCmUpsmApsmA	1502
S403	mApsmGpsfCmAmGmUfGfAfUmUmGfAmAmGmUmAfUpsmCpsmA(Chol4)	1503	(VPmU)psfGpsmAmUmAfC(UNA-U)mUmCmAmAmUmCfAmCfUmGmCmUpsmGpsmA	1504
S404	mCpsmUpsfGmUmUmGfUfUfCmAmGfAmAmGmUmUfGpsmUpsmA(Chol4)	1505	(VPmU)psfApsmCmAmAfC(UNA-U)mUmCmUmGmAmAfCmAfAmCmAmGpsmCpsmA	1506
S390	mUpsmGpsmUmAmCmAfAmGfUfGfCmUmCmAmGmUmUmCmCpsmApsmA(Chol4)	1507	(VPmU)psfUpsmGmGmAfA(UNA-C)fUfGmAmGmCmAfCmUfUmGmUmAmCmApsmGpsmG	1508
S393	mUpsmCpsmAmGmCmAfGmUfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUpsmCpsmA(Chol4)	1509	(VPmU)psfGpsmAmUmAfC(UNA-U)fUfCmAmAmUmCfAmCfUmGmCmUmGmApsmUpsmG	1510
S394	mUpsmGpsmCmUmGmUfUmGfUfUfCmAmGmAmAmGmUmUmGpsmUpsmA(Chol4)	1511	(VPmU)psfApsmCmAmAfC(UNA-U)fUfCmUmGmAmAfCmAfAmCmAmGmCmApsmApsmC	1512
S434a	(InvAb)psmGpsmUmGmAmCmUfAfCmCfmAmCmUmUmAmUmUmCpsmApsm(InvAb)(Chol4)	1575	(VPmU)psfGpsmAmAmAfUmAfAfGmUmGmGmUfAmGfUmCmAmCmUmUpsmApsmG	1514
S435	(InvAb)psmApsmGmCmCmAmUfGfGfAmUmGmUmAmUmUmCmAmUpsmApsm(InvAb)(Chol4)	1515	(VPmU)psfApsmUmGmAfAmUfAfCmAmUmCmCfAmUfGmGmCmUmAmApsmUpsmG	1516
S436	(InvAb)psmApsmGmCmAmGmUfGfAfUmUmGmAmAmGmUmAmUmCpsmApsm(InvAb)(Chol4)	1517	(VPmU)psfGpsmAmUmAfCmUfUfCmAmAmUmCfAmCfUmGmCmUmGmApsmUpsmG	1518
S437a	(InvAb)psmGpsmUmGmAmCmUfAfCmCfmAmCmUmUmAmUmUmCpsmApsm(InvAb)(Chol4)	1576	(VPmU)psfGpsmAmAmAmU(UNA-A)mAmGmUmGmGmUfAmGfUmCmAmCmUmUpsmApsmG	1520

Nombre	Cadena codificante	Sec. con núm. de ident.	Cadena no codificante	Sec. con núm. de ident.
S438	(InvAb)psmApsmGmCmAmUfGfGf AmUmGmUmAmUmCmAmUpsmA ps(InvAb)(Chol4)	1521	(VPmU)psfApsmUmGmAmA(UNA- U)mAmCmAmUmCmCfAmU fGmGmCmUmAmApsmUpsmG	1522
S439	(InvAb)psmApsmGmCmAmGmUfGfAf UmUmGmAmAmGmUmAmUmCpsm Aps(InvAb)(Chol4)	1523	(VPmU)psfGpsmAmUmAmC(UNA- U)mUmCmAmAmUmCfAmC fUmGmCmUmGmApsmUpsmG	1524

* * * * *

La invención no debe limitarse en el alcance por las modalidades
5 específicas y descritas en la presente. De hecho, varias modificaciones de la
invención además de aquellas descritas resultarán evidentes para los expertos en la
técnica a partir de la descripción anterior y las Figuras adjuntas. Se prevé que tales
modificaciones entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las referencias citadas en la presente se incorporan en la presente
10 como referencia en su totalidad y para todos los propósitos en la misma medida que
si se indicara que cada publicación o patente o solicitud de patente individual
estuviera específica e individualmente incorporada como referencia en su totalidad
para todos los propósitos.