

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA PRECURSORA AMILOIDEA (APP)

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La invención se refiere, en parte, a composiciones y métodos que pueden usarse para inhibir la expresión del gen de la proteína precursora amiloidea (APP).

ANTECEDENTES

- 10 El gen de la proteína precursora amiloidea (APP) codifica una proteína integral de membrana que se expresa en las neuronas y la glía. Aunque se desconoce la función principal de la APP, esta proteína es uno de los principales objetos de interés en la investigación actual sobre la enfermedad de Alzheimer (EA) ya que su procesamiento anormal contribuye a la generación y acumulación del péptido neurotóxico amiloide- β ($A\beta$). El péptido $A\beta$ se genera a partir de la proteína precursora amiloidea (APP) β a través de escisiones secuenciales, primero por la β -secretasa y, luego, por el complejo γ -secretasa. Además de su importante relevancia en la patogénesis de la EA, la APP también participa en diversas actividades celulares que facilitan el desarrollo y las funciones del cerebro. La inhibición de la expresión y/o de la actividad de la APP puede bloquear o disminuir la producción y/o los niveles de las formas de escisión de $A\beta$ de la APP, lo que sería útil para prevenir o tratar diferentes enfermedades y trastornos asociados a la APP como, la EA, angiopatía amiloide cerebral (CAA) y enfermedad de Alzheimer familiar de aparición temprana (EOFAD o eFAD), entre otras. Las opciones de tratamiento actuales para las enfermedades y trastornos asociados a la APP son limitadas y en gran medida ineficaces. Por ejemplo, varias inmunoterapias dirigidas contra el péptido $A\beta$ se encuentran en distintas fases de desarrollo, mientras que varios programas de inhibidores de la γ -secretasa humana se han suspendido por motivos de toxicidad. Hasta la fecha, los tratamientos farmacológicos aprobados para las enfermedades o trastornos asociados a la APP están dirigidos al tratamiento de los síntomas, no a la prevención o curación, y dichos tratamientos son de eficacia limitada, en particular a medida que las enfermedades o trastornos asociados a la APP avanzan en el individuo afectado.
- 25
- 30 En consecuencia, las nuevas terapias dirigidas a la APP representan un enfoque novedoso para reducir los niveles de APP y tratar enfermedades relacionadas con ella, como la enfermedad de Alzheimer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En general, la presente descripción proporciona nuevos agentes de ARNi específicos del gen de la APP, composiciones que incluyen agentes de ARNi de la APP y métodos para inhibir la expresión de un gen de la APP *in vitro* y/o *in vivo* utilizando los agentes de ARNi de la APP y composiciones que incluyen los agentes de ARNi de la APP descritos en el presente documento. Los agentes de ARNi de la APP descritos en el presente documento pueden disminuir, inhibir o silenciar de manera selectiva y eficiente la expresión de un gen de la APP en un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano o animal.

- 10 Según un aspecto de la invención, se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la proteína precursora amiloidea (APP), en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de la SEC ID N.º: 1, 3 o 5 y la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de la SEC ID N.º: 2, 4 o 6, en donde la cadena sentido y la cadena antisentido pueden ser parcial, casi o totalmente complementarias entre sí.

En algunas realizaciones, el transcrito de ARNm de la APP es la SEC ID N.º: 1.

- En algunas realizaciones, la región diana del transcrito de ARNm de la APP es cualquiera de los nucleótidos 378-398, 383-403, 391-411, 472-492, 499-519, 535-555, 536-556, 537-557, 539-559, 542-562, 561-581, 684-704, 723-743, 724-744, 725-745, 808-828, 809-829, 810-830, 811-831, 812-832, 813-833, 814-834, 817-837, 868-888, 1264-1284, 1368-1388, 1405-1425, 1406-1426, 1407-1427, 1416-1436, 1417-1437, 1426-1446, 1427-1447, 1428-1448, 1434-1454, 1456-1476, 1458-1478, 1461-1481, 1462-1482, 1463-1483, 1465-1485, 1529-1549, 1608-1628, 1609-1629, 1611-1631, 1612-1632, 1675-1695, 1744-1764, 1818-1838, 1819-1839, 1820-1840, 1821-1841, 1822-1842, 1833-1853, 1854-1874, 1856-1876, 1857-1877, 1861-1881, 1862-1882, 1876-1896, 1877-1897, 1878-1898, 1879-1899, 1885-1905, 1893-1913, 1895-1915, 1899-1919, 1900-1920, 1901-1921, 1934-1954, 1935-1955, 2038-2058, 2039-2059, 2111-2131, 2115-2135, 2116-2136, 2138-2158, 2139-2159, 2302-2322, 2335-2355, 2422-2442, 2437-2457, 2443-2463, 2444-2464, 2471-2491, 2473-2493, 2488-2508, 2492-2512, 2495-2515, 2518-2538, 2521-2541, 2562-2582, 2571-2591, 2587-2607, 2590-2610, 2594-2614, 2608-2628, 2614-2634, 2682-2702, 2686-2706, 2710-2730, 2711-2731, 2712-2732, 2714-2734, 2715-2735, 2716-2736, 2720-2740, 2731-2751, 2732-2752, 2733-2753, 2737-2757, 2742-2762, 2743-2763, 2744-2764, 2745-2765, 2746-2766, 2750-2770, 2782-2802, 1178-1198, 1220-1240, 1969-1989, 2186-2206, 2329-2349, 373-

393, 384-404, 385-405, 390-410, 392-412, 393-413, 428-448, 498-518, 501-521, 519-539, 520-
 540, 540-560, 541-561, 543-563, 544-564, 633-653, 634-654, 635-655, 643-663, 695-715, 720-
 740, 721-741, 726-746, 728-748, 804-824, 805-825, 871-891, 895-915, 996-1016, 1315-1335,
 1374-1394, 1408-1428, 1411-1431, 1415-1435, 1423-1443, 1424-1444, 1425-1445, 1432-1452,
 5 1457-1477, 1459-1479, 1460-1480, 1761-1781, 1779-1799, 1816-1836, 1825-1845, 1841-1861,
 1849-1869, 1852-1872, 1853-1873, 1869-1889, 1879-1899, 1881-1901, 1882-1902, 1892-1912,
 1894-1914, 1896-1916, 1901-1921, 1902-1922, 1904-1924, 1933-1953, 1936-1956, 1983-2003,
 2040-2060, 2112-2132, 2116-2136, 2117-2137, 2140-2160, 2142-2162, 2289-2309, 2292-2312,
 2296-2316, 2297-2317, 2304-2324, 2341-2361, 2421-2441, 2423-2443, 2424-2444, 2427-2447,
 10 2428-2448, 2430-2450, 2435-2455, 2479-2499, 2487-2507, 2494-2514, 2498-2518, 2515-2535,
 2517-2537, 2520-2540, 2559-2579, 2560-2580, 2561-2581, 2564-2584, 2567-2587, 2570-2590,
 2572-2592, 2573-2593, 2574-2594, 2577-2597, 2585-2605, 2586-2606, 2597-2617, 2598-2618,
 2599-2619, 2601-2621, 2604-2624, 2605-2625, 2615-2635, 2616-2636, 2617-2637, 2618-2638,
 2637-2657, 2656-2676, 2657-2677, 2658-2678, 2659-2679, 2662-2682, 2690-2710, 2691-2711,
 15 2695-2715, 2697-2717, 2699-2719, 2700-2720, 2701-2721, 2705-2725, 2708-2728, 2709-2729,
 2713-2733, 2718-2738, 2721-2741, 2724-2744, 2725-2745, 2726-2746, 2730-2750, 2734-2754,
 2735-2755, 2739-2759, 2748-2768, 2751-2771, 2753-2773, 2754-2774, 2755-2775, 2756-2776,
 2780-2800, 2782-2802, 379-397, 374-392, 384-402, 385-403, 386-404, 391-409, 392-410, 393-
 411, 394-412, 429-447, 473-491, 499-517, 500-518, 502-520, 520-538, 521-539, 536-554, 537-
 20 555, 538-556, 540-558, 541-559, 542-560, 543-561, 544-562, 545-563, 562-580, 634-652, 635-
 653, 636-654, 644-662, 685-703, 696-714, 721-739, 722-740, 724-742, 725-743, 726-744, 727-
 745, 729-747, 805-823, 806-824, 809-827, 810-828, 811-829, 812-830, 813-831, 814-832, 815-
 833, 818-836, 869-887, 872-890, 896-914, 997-1015, 1179-1197, 1221-1239, 1265-1283, 1316-
 1334, 1369-1387, 1375-1393, 1406-1424, 1407-1425, 1408-1426, 1409-1427, 1412-1430, 1416-
 25 1434, 1417-1435, 1418-1436, 1424-1442, 1425-1443, 1426-1444, 1427-1445, 1428-1446, 1429-
 1447, 1433-1451, 1435-1453, 1457-1475, 1458-1476, 1459-1477, 1460-1478, 1461-1479, 1462-
 1480, 1463-1481, 1464-1482, 1466-1484, 1530-1548, 1609-1627, 1610-1628, 1612-1630, 1613-
 1631, 1676-1694, 1745-1763, 1762-1780, 1780-1798, 1817-1835, 1819-1837, 1820-1838, 1821-
 1839, 1822-1840, 1823-1841, 1826-1844, 1834-1852, 1842-1860, 1850-1868, 1853-1871, 1854-
 30 1872, 1855-1873, 1857-1875, 1858-1876, 1862-1880, 1863-1881, 1870-1888, 1877-1895, 1878-
 1896, 1879-1897, 1880-1898, 1882-1900, 1883-1901, 1886-1904, 1893-1911, 1894-1912, 1895-
 1913, 1896-1914, 1897-1915, 1900-1918, 1901-1919, 1902-1920, 1903-1921, 1905-1923, 1934-
 1952, 1935-1953, 1936-1954, 1937-1955, 1970-1988, 1984-2002, 2039-2057, 2040-2058, 2041-
 2059, 2112-2130, 2113-2131, 2116-2134, 2117-2135, 2118-2136, 2139-2157, 2140-2158, 2141-
 35 2159, 2143-2161, 2187-2205, 2290-2308, 2293-2311, 2297-2315, 2298-2316, 2303-2321, 2305-

2323, 2330-2348, 2336-2354, 2342-2360, 2422-2440, 2423-2441, 2424-2442, 2425-2443, 2428-
 2446, 2429-2447, 2431-2449, 2436-2454, 2438-2456, 2444-2462, 2445-2463, 2472-2490, 2474-
 2492, 2480-2498, 2488-2506, 2489-2507, 2493-2511, 2495-2513, 2496-2514, 2499-2517, 2516-
 2534, 2518-2536, 2519-2537, 2521-2539, 2522-2540, 2560-2578, 2561-2579, 2562-2580, 2563-
 5 2581, 2565-2583, 2568-2586, 2571-2589, 2572-2590, 2573-2591, 2574-2592, 2575-2593, 2578-
 2596, 2586-2604, 2587-2605, 2588-2606, 2591-2609, 2595-2613, 2598-2616, 2599-2617, 2600-
 2618, 2602-2620, 2605-2623, 2606-2624, 2609-2627, 2615-2633, 2616-2634, 2617-2635, 2618-
 2636, 2619-2637, 2638-2656, 2657-2675, 2658-2676, 2659-2677, 2660-2678, 2663-2681, 2683-
 2701, 2687-2705, 2691-2709, 2692-2710, 2696-2714, 2698-2716, 2700-2718, 2701-2719, 2702-
 10 2720, 2706-2724, 2709-2727, 2710-2728, 2711-2729, 2712-2730, 2713-2731, 2714-2732, 2715-
 2733, 2716-2734, 2717-2735, 2719-2737, 2721-2739, 2722-2740, 2725-2743, 2726-2744, 2727-
 2745, 2731-2749, 2732-2750, 2733-2751, 2734-2752, 2735-2753, 2736-2754, 2738-2756, 2740-
 2758, 2743-2761, 2744-2762, 2745-2763, 2746-2764, 2747-2765, 2749-2767, 2751-2769, 2752-
 2770, 2754-2772, 2755-2773, 2756-2774, 2757-2775, 2781-2799, 2783-2801, 376-400, 371-395,
 15 381-405, 382-406, 383-407, 388-412, 389-413, 390-414, 391-415, 426-450, 470-494, 496-520,
 497-521, 499-523, 517-541, 518-542, 533-557, 534-558, 535-559, 537-561, 538-562, 539-563,
 540-564, 541-565, 542-566, 559-583, 631-655, 632-656, 633-657, 641-665, 682-706, 693-717,
 718-742, 719-743, 721-745, 722-746, 723-747, 724-748, 726-750, 802-826, 803-827, 806-830,
 807-831, 808-832, 809-833, 810-834, 811-835, 812-836, 815-839, 866-890, 869-893, 893-917,
 20 994-1018, 1176-1200, 1218-1242, 1262-1286, 1313-1337, 1366-1390, 1372-1396, 1403-1427,
 1404-1428, 1405-1429, 1406-1430, 1409-1433, 1413-1437, 1414-1438, 1415-1439, 1421-1445,
 1422-1446, 1423-1447, 1424-1448, 1425-1449, 1426-1450, 1430-1454, 1432-1456, 1454-1478,
 1455-1479, 1456-1480, 1457-1481, 1458-1482, 1459-1483, 1460-1484, 1461-1485, 1463-1487,
 1527-1551, 1606-1630, 1607-1631, 1609-1633, 1610-1634, 1673-1697, 1742-1766, 1759-1783,
 25 1777-1801, 1814-1838, 1816-1840, 1817-1841, 1818-1842, 1819-1843, 1820-1844, 1823-1847,
 1831-1855, 1839-1863, 1847-1871, 1850-1874, 1851-1875, 1852-1876, 1854-1878, 1855-1879,
 1859-1883, 1860-1884, 1867-1891, 1874-1898, 1875-1899, 1876-1900, 1877-1901, 1879-1903,
 1880-1904, 1883-1907, 1890-1914, 1891-1915, 1892-1916, 1893-1917, 1894-1918, 1897-1921,
 1898-1922, 1899-1923, 1900-1924, 1902-1926, 1931-1955, 1932-1956, 1933-1957, 1934-1958,
 30 1967-1991, 1981-2005, 2036-2060, 2037-2061, 2038-2062, 2109-2133, 2110-2134, 2113-2137,
 2114-2138, 2115-2139, 2136-2160, 2137-2161, 2138-2162, 2140-2164, 2184-2208, 2287-2311,
 2290-2314, 2294-2318, 2295-2319, 2300-2324, 2302-2326, 2327-2351, 2333-2357, 2339-2363,
 2419-2443, 2420-2444, 2421-2445, 2422-2446, 2425-2449, 2426-2450, 2428-2452, 2433-2457,
 2435-2459, 2441-2465, 2442-2466, 2469-2493, 2471-2495, 2477-2501, 2485-2509, 2486-2510,
 35 2490-2514, 2492-2516, 2493-2517, 2496-2520, 2513-2537, 2515-2539, 2516-2540, 2518-2542,

2519-2543, 2557-2581, 2558-2582, 2559-2583, 2560-2584, 2562-2586, 2565-2589, 2568-2592,
 2569-2593, 2570-2594, 2571-2595, 2572-2596, 2575-2599, 2583-2607, 2584-2608, 2585-2609,
 2588-2612, 2592-2616, 2595-2619, 2596-2620, 2597-2621, 2599-2623, 2602-2626, 2603-2627,
 2606-2630, 2612-2636, 2613-2637, 2614-2638, 2615-2639, 2616-2640, 2635-2659, 2654-2678,
 5 2655-2679, 2656-2680, 2657-2681, 2660-2684, 2680-2704, 2684-2708, 2688-2712, 2689-2713,
 2693-2717, 2695-2719, 2697-2721, 2698-2722, 2699-2723, 2703-2727, 2706-2730, 2707-2731,
 2708-2732, 2709-2733, 2710-2734, 2711-2735, 2712-2736, 2713-2737, 2714-2738, 2716-2740,
 2718-2742, 2719-2743, 2722-2746, 2723-2747, 2724-2748, 2728-2752, 2729-2753, 2730-2754,
 2731-2755, 2732-2756, 2733-2757, 2735-2759, 2737-2761, 2740-2764, 2741-2765, 2742-2766,
 10 2743-2767, 2744-2768, 2746-2770, 2748-2772, 2749-2773, 2751-2775, 2752-2776, 2753-2777,
 2754-2778, 2778-2802, 2780-2804, 373-403, 368-398, 378-408, 379-409, 380-410, 385-415,
 386-416, 387-417, 388-418, 423-453, 467-497, 493-523, 494-524, 496-526, 514-544, 515-545,
 530-560, 531-561, 532-562, 534-564, 535-565, 536-566, 537-567, 538-568, 539-569, 556-586,
 628-658, 629-659, 630-660, 638-668, 679-709, 690-720, 715-745, 716-746, 718-748, 719-749,
 15 720-750, 721-751, 723-753, 799-829, 800-830, 803-833, 804-834, 805-835, 806-836, 807-837,
 808-838, 809-839, 812-842, 863-893, 866-896, 890-920, 991-1021, 1173-1203, 1215-1245,
 1259-1289, 1310-1340, 1363-1393, 1369-1399, 1400-1430, 1401-1431, 1402-1432, 1403-1433,
 1406-1436, 1410-1440, 1411-1441, 1412-1442, 1418-1448, 1419-1449, 1420-1450, 1421-1451,
 1422-1452, 1423-1453, 1427-1457, 1429-1459, 1451-1481, 1452-1482, 1453-1483, 1454-1484,
 20 1455-1485, 1456-1486, 1457-1487, 1458-1488, 1460-1490, 1524-1554, 1603-1633, 1604-1634,
 1606-1636, 1607-1637, 1670-1700, 1739-1769, 1756-1786, 1774-1804, 1811-1841, 1813-1843,
 1814-1844, 1815-1845, 1816-1846, 1817-1847, 1820-1850, 1828-1858, 1836-1866, 1844-1874,
 1847-1877, 1848-1878, 1849-1879, 1851-1881, 1852-1882, 1856-1886, 1857-1887, 1864-1894,
 1871-1901, 1872-1902, 1873-1903, 1874-1904, 1876-1906, 1877-1907, 1880-1910, 1887-1917,
 25 1888-1918, 1889-1919, 1890-1920, 1891-1921, 1894-1924, 1895-1925, 1896-1926, 1897-1927,
 1899-1929, 1928-1958, 1929-1959, 1930-1960, 1931-1961, 1964-1994, 1978-2008, 2033-2063,
 2034-2064, 2035-2065, 2106-2136, 2107-2137, 2110-2140, 2111-2141, 2112-2142, 2133-2163,
 2134-2164, 2135-2165, 2137-2167, 2181-2211, 2284-2314, 2287-2317, 2291-2321, 2292-2322,
 2297-2327, 2299-2329, 2324-2354, 2330-2360, 2336-2366, 2416-2446, 2417-2447, 2418-2448,
 30 2419-2449, 2422-2452, 2423-2453, 2425-2455, 2430-2460, 2432-2462, 2438-2468, 2439-2469,
 2466-2496, 2468-2498, 2474-2504, 2482-2512, 2483-2513, 2487-2517, 2489-2519, 2490-2520,
 2493-2523, 2510-2540, 2512-2542, 2513-2543, 2515-2545, 2516-2546, 2554-2584, 2555-2585,
 2556-2586, 2557-2587, 2559-2589, 2562-2592, 2565-2595, 2566-2596, 2567-2597, 2568-2598,
 2569-2599, 2572-2602, 2580-2610, 2581-2611, 2582-2612, 2585-2615, 2589-2619, 2592-2622,
 35 2593-2623, 2594-2624, 2596-2626, 2599-2629, 2600-2630, 2603-2633, 2609-2639, 2610-2640,

2611-2641, 2612-2642, 2613-2643, 2632-2662, 2651-2681, 2652-2682, 2653-2683, 2654-2684, 2657-2687, 2677-2707, 2681-2711, 2685-2715, 2686-2716, 2690-2720, 2692-2722, 2694-2724, 2695-2725, 2696-2726, 2700-2730, 2703-2733, 2704-2734, 2705-2735, 2706-2736, 2707-2737, 2708-2738, 2709-2739, 2710-2740, 2711-2741, 2713-2743, 2715-2745, 2716-2746, 2719-2749, 2720-2750, 2721-2751, 2725-2755, 2726-2756, 2727-2757, 2728-2758, 2729-2759, 2730-2760, 2732-2762, 2734-2764, 2737-2767, 2738-2768, 2739-2769, 2740-2770, 2741-2771, 2743-2773, 2745-2775, 2746-2776, 2748-2778, 2749-2779, 2750-2780, 2751-2781, 2775-2805 o 2777-2807 de la SEC ID N.º:1.

En algunas realizaciones, el agente ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido que forman una región bicatenaria, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad con parte de un ARNm que codifica la APP, que comprende al menos 15, 16, 17, 18 o 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 0, 1, 2 o 3 nucleótidos del complemento de cualquiera de los nucleótidos 378-398, 383-403, 391-411, 472-492, 499-519, 535-555, 536-556, 537-557, 539-559, 542-562, 561-581, 684-704, 723-743, 724-744, 725-745, 808-828, 809-829, 810-830, 811-831, 812-832, 813-833, 814-834, 817-837, 868-888, 1264-1284, 1368-1388, 1405-1425, 1406-1426, 1407-1427, 1416-1436, 1417-1437, 1426-1446, 1427-1447, 1428-1448, 1434-1454, 1456-1476, 1458-1478, 1461-1481, 1462-1482, 1463-1483, 1465-1485, 1529-1549, 1608-1628, 1609-1629, 1611-1631, 1612-1632, 1675-1695, 1744-1764, 1818-1838, 1819-1839, 1820-1840, 1821-1841, 1822-1842, 1833-1853, 1854-1874, 1856-1876, 1857-1877, 1861-1881, 1862-1882, 1876-1896, 1877-1897, 1878-1898, 1879-1899, 1885-1905, 1893-1913, 1895-1915, 1899-1919, 1900-1920, 1901-1921, 1934-1954, 1935-1955, 2038-2058, 2039-2059, 2111-2131, 2115-2135, 2116-2136, 2138-2158, 2139-2159, 2302-2322, 2335-2355, 2422-2442, 2437-2457, 2443-2463, 2444-2464, 2471-2491, 2473-2493, 2488-2508, 2492-2512, 2495-2515, 2518-2538, 2521-2541, 2562-2582, 2571-2591, 2587-2607, 2590-2610, 2594-2614, 2608-2628, 2614-2634, 2682-2702, 2686-2706, 2710-2730, 2711-2731, 2712-2732, 2714-2734, 2715-2735, 2716-2736, 2720-2740, 2731-2751, 2732-2752, 2733-2753, 2737-2757, 2742-2762, 2743-2763, 2744-2764, 2745-2765, 2746-2766, 2750-2770, 2782-2802, 1178-1198, 1220-1240, 1969-1989, 2186-2206, 2329-2349, 373-393, 384-404, 385-405, 390-410, 392-412, 393-413, 428-448, 498-518, 501-521, 519-539, 520-540, 540-560, 541-561, 543-563, 544-564, 633-653, 634-654, 635-655, 643-663, 695-715, 720-740, 721-741, 726-746, 728-748, 804-824, 805-825, 871-891, 895-915, 996-1016, 1315-1335, 1374-1394, 1408-1428, 1411-1431, 1415-1435, 1423-1443, 1424-1444, 1425-1445, 1432-1452, 1457-1477, 1459-1479, 1460-1480, 1761-1781, 1779-1799, 1816-1836, 1825-1845, 1841-1861, 1849-1869, 1852-1872, 1853-1873, 1869-1889, 1879-1899, 1881-1901, 1882-1902, 1892-1912, 1894-1914, 1896-1916, 1901-1921, 1902-1922, 1904-1924, 1933-1953, 1936-1956, 1983-2003, 2040-2060, 2112-2132, 2116-2136, 2117-2137, 2140-2160, 2142-

2162, 2289-2309, 2292-2312, 2296-2316, 2297-2317, 2304-2324, 2341-2361, 2421-2441, 2423-
 2443, 2424-2444, 2427-2447, 2428-2448, 2430-2450, 2435-2455, 2479-2499, 2487-2507, 2494-
 2514, 2498-2518, 2515-2535, 2517-2537, 2520-2540, 2559-2579, 2560-2580, 2561-2581, 2564-
 2584, 2567-2587, 2570-2590, 2572-2592, 2573-2593, 2574-2594, 2577-2597, 2585-2605, 2586-
 5 2606, 2597-2617, 2598-2618, 2599-2619, 2601-2621, 2604-2624, 2605-2625, 2615-2635, 2616-
 2636, 2617-2637, 2618-2638, 2637-2657, 2656-2676, 2657-2677, 2658-2678, 2659-2679, 2662-
 2682, 2690-2710, 2691-2711, 2695-2715, 2697-2717, 2699-2719, 2700-2720, 2701-2721, 2705-
 2725, 2708-2728, 2709-2729, 2713-2733, 2718-2738, 2721-2741, 2724-2744, 2725-2745, 2726-
 2746, 2730-2750, 2734-2754, 2735-2755, 2739-2759, 2748-2768, 2751-2771, 2753-2773, 2754-
 10 2774, 2755-2775, 2756-2776, 2780-2800, 2782-2802, 379-397, 374-392, 384-402, 385-403,
 386-404, 391-409, 392-410, 393-411, 394-412, 429-447, 473-491, 499-517, 500-518, 502-520,
 520-538, 521-539, 536-554, 537-555, 538-556, 540-558, 541-559, 542-560, 543-561, 544-562,
 545-563, 562-580, 634-652, 635-653, 636-654, 644-662, 685-703, 696-714, 721-739, 722-740,
 724-742, 725-743, 726-744, 727-745, 729-747, 805-823, 806-824, 809-827, 810-828, 811-829,
 15 812-830, 813-831, 814-832, 815-833, 818-836, 869-887, 872-890, 896-914, 997-1015, 1179-
 1197, 1221-1239, 1265-1283, 1316-1334, 1369-1387, 1375-1393, 1406-1424, 1407-1425, 1408-
 1426, 1409-1427, 1412-1430, 1416-1434, 1417-1435, 1418-1436, 1424-1442, 1425-1443, 1426-
 1444, 1427-1445, 1428-1446, 1429-1447, 1433-1451, 1435-1453, 1457-1475, 1458-1476, 1459-
 1477, 1460-1478, 1461-1479, 1462-1480, 1463-1481, 1464-1482, 1466-1484, 1530-1548, 1609-
 20 1627, 1610-1628, 1612-1630, 1613-1631, 1676-1694, 1745-1763, 1762-1780, 1780-1798, 1817-
 1835, 1819-1837, 1820-1838, 1821-1839, 1822-1840, 1823-1841, 1826-1844, 1834-1852, 1842-
 1860, 1850-1868, 1853-1871, 1854-1872, 1855-1873, 1857-1875, 1858-1876, 1862-1880, 1863-
 1881, 1870-1888, 1877-1895, 1878-1896, 1879-1897, 1880-1898, 1882-1900, 1883-1901, 1886-
 1904, 1893-1911, 1894-1912, 1895-1913, 1896-1914, 1897-1915, 1900-1918, 1901-1919, 1902-
 25 1920, 1903-1921, 1905-1923, 1934-1952, 1935-1953, 1936-1954, 1937-1955, 1970-1988, 1984-
 2002, 2039-2057, 2040-2058, 2041-2059, 2112-2130, 2113-2131, 2116-2134, 2117-2135, 2118-
 2136, 2139-2157, 2140-2158, 2141-2159, 2143-2161, 2187-2205, 2290-2308, 2293-2311, 2297-
 2315, 2298-2316, 2303-2321, 2305-2323, 2330-2348, 2336-2354, 2342-2360, 2422-2440, 2423-
 2441, 2424-2442, 2425-2443, 2428-2446, 2429-2447, 2431-2449, 2436-2454, 2438-2456, 2444-
 30 2462, 2445-2463, 2472-2490, 2474-2492, 2480-2498, 2488-2506, 2489-2507, 2493-2511, 2495-
 2513, 2496-2514, 2499-2517, 2516-2534, 2518-2536, 2519-2537, 2521-2539, 2522-2540, 2560-
 2578, 2561-2579, 2562-2580, 2563-2581, 2565-2583, 2568-2586, 2571-2589, 2572-2590, 2573-
 2591, 2574-2592, 2575-2593, 2578-2596, 2586-2604, 2587-2605, 2588-2606, 2591-2609, 2595-
 2613, 2598-2616, 2599-2617, 2600-2618, 2602-2620, 2605-2623, 2606-2624, 2609-2627, 2615-
 35 2633, 2616-2634, 2617-2635, 2618-2636, 2619-2637, 2638-2656, 2657-2675, 2658-2676, 2659-

2677, 2660-2678, 2663-2681, 2683-2701, 2687-2705, 2691-2709, 2692-2710, 2696-2714, 2698-
 2716, 2700-2718, 2701-2719, 2702-2720, 2706-2724, 2709-2727, 2710-2728, 2711-2729, 2712-
 2730, 2713-2731, 2714-2732, 2715-2733, 2716-2734, 2717-2735, 2719-2737, 2721-2739, 2722-
 2740, 2725-2743, 2726-2744, 2727-2745, 2731-2749, 2732-2750, 2733-2751, 2734-2752, 2735-
 5 2753, 2736-2754, 2738-2756, 2740-2758, 2743-2761, 2744-2762, 2745-2763, 2746-2764, 2747-
 2765, 2749-2767, 2751-2769, 2752-2770, 2754-2772, 2755-2773, 2756-2774, 2757-2775, 2781-
 2799, 2783-2801, 376-400, 371-395, 381-405, 382-406, 383-407, 388-412, 389-413, 390-414,
 391-415, 426-450, 470-494, 496-520, 497-521, 499-523, 517-541, 518-542, 533-557, 534-558,
 535-559, 537-561, 538-562, 539-563, 540-564, 541-565, 542-566, 559-583, 631-655, 632-656,
 10 633-657, 641-665, 682-706, 693-717, 718-742, 719-743, 721-745, 722-746, 723-747, 724-748,
 726-750, 802-826, 803-827, 806-830, 807-831, 808-832, 809-833, 810-834, 811-835, 812-836,
 815-839, 866-890, 869-893, 893-917, 994-1018, 1176-1200, 1218-1242, 1262-1286, 1313-1337,
 1366-1390, 1372-1396, 1403-1427, 1404-1428, 1405-1429, 1406-1430, 1409-1433, 1413-1437,
 1414-1438, 1415-1439, 1421-1445, 1422-1446, 1423-1447, 1424-1448, 1425-1449, 1426-1450,
 15 1430-1454, 1432-1456, 1454-1478, 1455-1479, 1456-1480, 1457-1481, 1458-1482, 1459-1483,
 1460-1484, 1461-1485, 1463-1487, 1527-1551, 1606-1630, 1607-1631, 1609-1633, 1610-1634,
 1673-1697, 1742-1766, 1759-1783, 1777-1801, 1814-1838, 1816-1840, 1817-1841, 1818-1842,
 1819-1843, 1820-1844, 1823-1847, 1831-1855, 1839-1863, 1847-1871, 1850-1874, 1851-1875,
 1852-1876, 1854-1878, 1855-1879, 1859-1883, 1860-1884, 1867-1891, 1874-1898, 1875-1899,
 20 1876-1900, 1877-1901, 1879-1903, 1880-1904, 1883-1907, 1890-1914, 1891-1915, 1892-1916,
 1893-1917, 1894-1918, 1897-1921, 1898-1922, 1899-1923, 1900-1924, 1902-1926, 1931-1955,
 1932-1956, 1933-1957, 1934-1958, 1967-1991, 1981-2005, 2036-2060, 2037-2061, 2038-2062,
 2109-2133, 2110-2134, 2113-2137, 2114-2138, 2115-2139, 2136-2160, 2137-2161, 2138-2162,
 2140-2164, 2184-2208, 2287-2311, 2290-2314, 2294-2318, 2295-2319, 2300-2324, 2302-2326,
 25 2327-2351, 2333-2357, 2339-2363, 2419-2443, 2420-2444, 2421-2445, 2422-2446, 2425-2449,
 2426-2450, 2428-2452, 2433-2457, 2435-2459, 2441-2465, 2442-2466, 2469-2493, 2471-2495,
 2477-2501, 2485-2509, 2486-2510, 2490-2514, 2492-2516, 2493-2517, 2496-2520, 2513-2537,
 2515-2539, 2516-2540, 2518-2542, 2519-2543, 2557-2581, 2558-2582, 2559-2583, 2560-2584,
 2562-2586, 2565-2589, 2568-2592, 2569-2593, 2570-2594, 2571-2595, 2572-2596, 2575-2599,
 30 2583-2607, 2584-2608, 2585-2609, 2588-2612, 2592-2616, 2595-2619, 2596-2620, 2597-2621,
 2599-2623, 2602-2626, 2603-2627, 2606-2630, 2612-2636, 2613-2637, 2614-2638, 2615-2639,
 2616-2640, 2635-2659, 2654-2678, 2655-2679, 2656-2680, 2657-2681, 2660-2684, 2680-2704,
 2684-2708, 2688-2712, 2689-2713, 2693-2717, 2695-2719, 2697-2721, 2698-2722, 2699-2723,
 2703-2727, 2706-2730, 2707-2731, 2708-2732, 2709-2733, 2710-2734, 2711-2735, 2712-2736,
 35 2713-2737, 2714-2738, 2716-2740, 2718-2742, 2719-2743, 2722-2746, 2723-2747, 2724-2748,

2728-2752, 2729-2753, 2730-2754, 2731-2755, 2732-2756, 2733-2757, 2735-2759, 2737-2761,
2740-2764, 2741-2765, 2742-2766, 2743-2767, 2744-2768, 2746-2770, 2748-2772, 2749-2773,
2751-2775, 2752-2776, 2753-2777, 2754-2778, 2778-2802, 2780-2804, 373-403, 368-398, 378-
408, 379-409, 380-410, 385-415, 386-416, 387-417, 388-418, 423-453, 467-497, 493-523, 494-
524, 496-526, 514-544, 515-545, 530-560, 531-561, 532-562, 534-564, 535-565, 536-566, 537-
567, 538-568, 539-569, 556-586, 628-658, 629-659, 630-660, 638-668, 679-709, 690-720, 715-
745, 716-746, 718-748, 719-749, 720-750, 721-751, 723-753, 799-829, 800-830, 803-833, 804-
834, 805-835, 806-836, 807-837, 808-838, 809-839, 812-842, 863-893, 866-896, 890-920, 991-
1021, 1173-1203, 1215-1245, 1259-1289, 1310-1340, 1363-1393, 1369-1399, 1400-1430, 1401-
1431, 1402-1432, 1403-1433, 1406-1436, 1410-1440, 1411-1441, 1412-1442, 1418-1448, 1419-
1449, 1420-1450, 1421-1451, 1422-1452, 1423-1453, 1427-1457, 1429-1459, 1451-1481, 1452-
1482, 1453-1483, 1454-1484, 1455-1485, 1456-1486, 1457-1487, 1458-1488, 1460-1490, 1524-
1554, 1603-1633, 1604-1634, 1606-1636, 1607-1637, 1670-1700, 1739-1769, 1756-1786, 1774-
1804, 1811-1841, 1813-1843, 1814-1844, 1815-1845, 1816-1846, 1817-1847, 1820-1850, 1828-
1858, 1836-1866, 1844-1874, 1847-1877, 1848-1878, 1849-1879, 1851-1881, 1852-1882, 1856-
1886, 1857-1887, 1864-1894, 1871-1901, 1872-1902, 1873-1903, 1874-1904, 1876-1906, 1877-
1907, 1880-1910, 1887-1917, 1888-1918, 1889-1919, 1890-1920, 1891-1921, 1894-1924, 1895-
1925, 1896-1926, 1897-1927, 1899-1929, 1928-1958, 1929-1959, 1930-1960, 1931-1961, 1964-
1994, 1978-2008, 2033-2063, 2034-2064, 2035-2065, 2106-2136, 2107-2137, 2110-2140, 2111-
2141, 2112-2142, 2133-2163, 2134-2164, 2135-2165, 2137-2167, 2181-2211, 2284-2314, 2287-
2317, 2291-2321, 2292-2322, 2297-2327, 2299-2329, 2324-2354, 2330-2360, 2336-2366, 2416-
2446, 2417-2447, 2418-2448, 2419-2449, 2422-2452, 2423-2453, 2425-2455, 2430-2460, 2432-
2462, 2438-2468, 2439-2469, 2466-2496, 2468-2498, 2474-2504, 2482-2512, 2483-2513, 2487-
2517, 2489-2519, 2490-2520, 2493-2523, 2510-2540, 2512-2542, 2513-2543, 2515-2545, 2516-
2546, 2554-2584, 2555-2585, 2556-2586, 2557-2587, 2559-2589, 2562-2592, 2565-2595, 2566-
2596, 2567-2597, 2568-2598, 2569-2599, 2572-2602, 2580-2610, 2581-2611, 2582-2612, 2585-
2615, 2589-2619, 2592-2622, 2593-2623, 2594-2624, 2596-2626, 2599-2629, 2600-2630, 2603-
2633, 2609-2639, 2610-2640, 2611-2641, 2612-2642, 2613-2643, 2632-2662, 2651-2681, 2652-
2682, 2653-2683, 2654-2684, 2657-2687, 2677-2707, 2681-2711, 2685-2715, 2686-2716, 2690-
2720, 2692-2722, 2694-2724, 2695-2725, 2696-2726, 2700-2730, 2703-2733, 2704-2734, 2705-
2735, 2706-2736, 2707-2737, 2708-2738, 2709-2739, 2710-2740, 2711-2741, 2713-2743, 2715-
2745, 2716-2746, 2719-2749, 2720-2750, 2721-2751, 2725-2755, 2726-2756, 2727-2757, 2728-
2758, 2729-2759, 2730-2760, 2732-2762, 2734-2764, 2737-2767, 2738-2768, 2739-2769, 2740-
2770, 2741-2771, 2743-2773, 2745-2775, 2746-2776, 2748-2778, 2749-2779, 2750-2780, 2751-
2781, 2775-2805 o 2777-2807 de la SEC ID N.º:1.

En algunas realizaciones, el agente ARN_{bc} comprende una cadena sentido y una cadena antisentido que forman una región bicatenaria, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de los nucleótidos 378-398, 383-403, 391-411, 472-492, 499-519, 535-555, 536-556, 537-557, 539-559, 542-562, 561-581, 684-704, 723-743, 724-744, 725-745, 808-828, 809-829, 810-830, 811-831, 812-832, 813-833, 814-834, 817-837, 868-888, 1264-1284, 1368-1388, 1405-1425, 1406-1426, 1407-1427, 1416-1436, 1417-1437, 1426-1446, 1427-1447, 1428-1448, 1434-1454, 1456-1476, 1458-1478, 1461-1481, 1462-1482, 1463-1483, 1465-1485, 1529-1549, 1608-1628, 1609-1629, 1611-1631, 1612-1632, 1675-1695, 1744-1764, 1818-1838, 1819-1839, 1820-1840, 1821-1841, 1822-1842, 1833-1853, 1854-1874, 1856-1876, 1857-1877, 1861-1881, 1862-1882, 1876-1896, 1877-1897, 1878-1898, 1879-1899, 1885-1905, 1893-1913, 1895-1915, 1899-1919, 1900-1920, 1901-1921, 1934-1954, 1935-1955, 2038-2058, 2039-2059, 2111-2131, 2115-2135, 2116-2136, 2138-2158, 2139-2159, 2302-2322, 2335-2355, 2422-2442, 2437-2457, 2443-2463, 2444-2464, 2471-2491, 2473-2493, 2488-2508, 2492-2512, 2495-2515, 2518-2538, 2521-2541, 2562-2582, 2571-2591, 2587-2607, 2590-2610, 2594-2614, 2608-2628, 2614-2634, 2682-2702, 2686-2706, 2710-2730, 2711-2731, 2712-2732, 2714-2734, 2715-2735, 2716-2736, 2720-2740, 2731-2751, 2732-2752, 2733-2753, 2737-2757, 2742-2762, 2743-2763, 2744-2764, 2745-2765, 2746-2766, 2750-2770, 2782-2802, 1178-1198, 1220-1240, 1969-1989, 2186-2206, 2329-2349, 373-393, 384-404, 385-405, 390-410, 392-412, 393-413, 428-448, 498-518, 501-521, 519-539, 520-540, 540-560, 541-561, 543-563, 544-564, 633-653, 634-654, 635-655, 643-663, 695-715, 720-740, 721-741, 726-746, 728-748, 804-824, 805-825, 871-891, 895-915, 996-1016, 1315-1335, 1374-1394, 1408-1428, 1411-1431, 1415-1435, 1423-1443, 1424-1444, 1425-1445, 1432-1452, 1457-1477, 1459-1479, 1460-1480, 1761-1781, 1779-1799, 1816-1836, 1825-1845, 1841-1861, 1849-1869, 1852-1872, 1853-1873, 1869-1889, 1879-1899, 1881-1901, 1882-1902, 1892-1912, 1894-1914, 1896-1916, 1901-1921, 1902-1922, 1904-1924, 1933-1953, 1936-1956, 1983-2003, 2040-2060, 2112-2132, 2116-2136, 2117-2137, 2140-2160, 2142-2162, 2289-2309, 2292-2312, 2296-2316, 2297-2317, 2304-2324, 2341-2361, 2421-2441, 2423-2443, 2424-2444, 2427-2447, 2428-2448, 2430-2450, 2435-2455, 2479-2499, 2487-2507, 2494-2514, 2498-2518, 2515-2535, 2517-2537, 2520-2540, 2559-2579, 2560-2580, 2561-2581, 2564-2584, 2567-2587, 2570-2590, 2572-2592, 2573-2593, 2574-2594, 2577-2597, 2585-2605, 2586-2606, 2597-2617, 2598-2618, 2599-2619, 2601-2621, 2604-2624, 2605-2625, 2615-2635, 2616-2636, 2617-2637, 2618-2638, 2637-2657, 2656-2676, 2657-2677, 2658-2678, 2659-2679, 2662-2682, 2690-2710, 2691-2711, 2695-2715, 2697-2717, 2699-2719, 2700-2720, 2701-2721, 2705-2725, 2708-2728, 2709-2729, 2713-2733, 2718-2738, 2721-2741, 2724-2744, 2725-2745, 2726-2746, 2730-2750, 2734-2754, 2735-2755, 2739-2759, 2748-2768, 2751-2771,

2753-2773, 2754-2774, 2755-2775, 2756-2776, 2780-2800, 2782-2802, 379-397, 374-392, 384-
 402, 385-403, 386-404, 391-409, 392-410, 393-411, 394-412, 429-447, 473-491, 499-517, 500-
 518, 502-520, 520-538, 521-539, 536-554, 537-555, 538-556, 540-558, 541-559, 542-560, 543-
 561, 544-562, 545-563, 562-580, 634-652, 635-653, 636-654, 644-662, 685-703, 696-714, 721-
 5 739, 722-740, 724-742, 725-743, 726-744, 727-745, 729-747, 805-823, 806-824, 809-827, 810-
 828, 811-829, 812-830, 813-831, 814-832, 815-833, 818-836, 869-887, 872-890, 896-914, 997-
 1015, 1179-1197, 1221-1239, 1265-1283, 1316-1334, 1369-1387, 1375-1393, 1406-1424, 1407-
 1425, 1408-1426, 1409-1427, 1412-1430, 1416-1434, 1417-1435, 1418-1436, 1424-1442, 1425-
 1443, 1426-1444, 1427-1445, 1428-1446, 1429-1447, 1433-1451, 1435-1453, 1457-1475, 1458-
 10 1476, 1459-1477, 1460-1478, 1461-1479, 1462-1480, 1463-1481, 1464-1482, 1466-1484, 1530-
 1548, 1609-1627, 1610-1628, 1612-1630, 1613-1631, 1676-1694, 1745-1763, 1762-1780, 1780-
 1798, 1817-1835, 1819-1837, 1820-1838, 1821-1839, 1822-1840, 1823-1841, 1826-1844, 1834-
 1852, 1842-1860, 1850-1868, 1853-1871, 1854-1872, 1855-1873, 1857-1875, 1858-1876, 1862-
 1880, 1863-1881, 1870-1888, 1877-1895, 1878-1896, 1879-1897, 1880-1898, 1882-1900, 1883-
 15 1901, 1886-1904, 1893-1911, 1894-1912, 1895-1913, 1896-1914, 1897-1915, 1900-1918, 1901-
 1919, 1902-1920, 1903-1921, 1905-1923, 1934-1952, 1935-1953, 1936-1954, 1937-1955, 1970-
 1988, 1984-2002, 2039-2057, 2040-2058, 2041-2059, 2112-2130, 2113-2131, 2116-2134, 2117-
 2135, 2118-2136, 2139-2157, 2140-2158, 2141-2159, 2143-2161, 2187-2205, 2290-2308, 2293-
 2311, 2297-2315, 2298-2316, 2303-2321, 2305-2323, 2330-2348, 2336-2354, 2342-2360, 2422-
 20 2440, 2423-2441, 2424-2442, 2425-2443, 2428-2446, 2429-2447, 2431-2449, 2436-2454, 2438-
 2456, 2444-2462, 2445-2463, 2472-2490, 2474-2492, 2480-2498, 2488-2506, 2489-2507, 2493-
 2511, 2495-2513, 2496-2514, 2499-2517, 2516-2534, 2518-2536, 2519-2537, 2521-2539, 2522-
 2540, 2560-2578, 2561-2579, 2562-2580, 2563-2581, 2565-2583, 2568-2586, 2571-2589, 2572-
 2590, 2573-2591, 2574-2592, 2575-2593, 2578-2596, 2586-2604, 2587-2605, 2588-2606, 2591-
 25 2609, 2595-2613, 2598-2616, 2599-2617, 2600-2618, 2602-2620, 2605-2623, 2606-2624, 2609-
 2627, 2615-2633, 2616-2634, 2617-2635, 2618-2636, 2619-2637, 2638-2656, 2657-2675, 2658-
 2676, 2659-2677, 2660-2678, 2663-2681, 2683-2701, 2687-2705, 2691-2709, 2692-2710, 2696-
 2714, 2698-2716, 2700-2718, 2701-2719, 2702-2720, 2706-2724, 2709-2727, 2710-2728, 2711-
 2729, 2712-2730, 2713-2731, 2714-2732, 2715-2733, 2716-2734, 2717-2735, 2719-2737, 2721-
 30 2739, 2722-2740, 2725-2743, 2726-2744, 2727-2745, 2731-2749, 2732-2750, 2733-2751, 2734-
 2752, 2735-2753, 2736-2754, 2738-2756, 2740-2758, 2743-2761, 2744-2762, 2745-2763, 2746-
 2764, 2747-2765, 2749-2767, 2751-2769, 2752-2770, 2754-2772, 2755-2773, 2756-2774, 2757-
 2775, 2781-2799, 2783-2801, 376-400, 371-395, 381-405, 382-406, 383-407, 388-412, 389-413,
 390-414, 391-415, 426-450, 470-494, 496-520, 497-521, 499-523, 517-541, 518-542, 533-557,
 35 534-558, 535-559, 537-561, 538-562, 539-563, 540-564, 541-565, 542-566, 559-583, 631-655,

632-656, 633-657, 641-665, 682-706, 693-717, 718-742, 719-743, 721-745, 722-746, 723-747,
724-748, 726-750, 802-826, 803-827, 806-830, 807-831, 808-832, 809-833, 810-834, 811-835,
812-836, 815-839, 866-890, 869-893, 893-917, 994-1018, 1176-1200, 1218-1242, 1262-1286,
1313-1337, 1366-1390, 1372-1396, 1403-1427, 1404-1428, 1405-1429, 1406-1430, 1409-1433,
5 1413-1437, 1414-1438, 1415-1439, 1421-1445, 1422-1446, 1423-1447, 1424-1448, 1425-1449,
1426-1450, 1430-1454, 1432-1456, 1454-1478, 1455-1479, 1456-1480, 1457-1481, 1458-1482,
1459-1483, 1460-1484, 1461-1485, 1463-1487, 1527-1551, 1606-1630, 1607-1631, 1609-1633,
1610-1634, 1673-1697, 1742-1766, 1759-1783, 1777-1801, 1814-1838, 1816-1840, 1817-1841,
1818-1842, 1819-1843, 1820-1844, 1823-1847, 1831-1855, 1839-1863, 1847-1871, 1850-1874,
10 1851-1875, 1852-1876, 1854-1878, 1855-1879, 1859-1883, 1860-1884, 1867-1891, 1874-1898,
1875-1899, 1876-1900, 1877-1901, 1879-1903, 1880-1904, 1883-1907, 1890-1914, 1891-1915,
1892-1916, 1893-1917, 1894-1918, 1897-1921, 1898-1922, 1899-1923, 1900-1924, 1902-1926,
1931-1955, 1932-1956, 1933-1957, 1934-1958, 1967-1991, 1981-2005, 2036-2060, 2037-2061,
2038-2062, 2109-2133, 2110-2134, 2113-2137, 2114-2138, 2115-2139, 2136-2160, 2137-2161,
15 2138-2162, 2140-2164, 2184-2208, 2287-2311, 2290-2314, 2294-2318, 2295-2319, 2300-2324,
2302-2326, 2327-2351, 2333-2357, 2339-2363, 2419-2443, 2420-2444, 2421-2445, 2422-2446,
2425-2449, 2426-2450, 2428-2452, 2433-2457, 2435-2459, 2441-2465, 2442-2466, 2469-2493,
2471-2495, 2477-2501, 2485-2509, 2486-2510, 2490-2514, 2492-2516, 2493-2517, 2496-2520,
2513-2537, 2515-2539, 2516-2540, 2518-2542, 2519-2543, 2557-2581, 2558-2582, 2559-2583,
20 2560-2584, 2562-2586, 2565-2589, 2568-2592, 2569-2593, 2570-2594, 2571-2595, 2572-2596,
2575-2599, 2583-2607, 2584-2608, 2585-2609, 2588-2612, 2592-2616, 2595-2619, 2596-2620,
2597-2621, 2599-2623, 2602-2626, 2603-2627, 2606-2630, 2612-2636, 2613-2637, 2614-2638,
2615-2639, 2616-2640, 2635-2659, 2654-2678, 2655-2679, 2656-2680, 2657-2681, 2660-2684,
2680-2704, 2684-2708, 2688-2712, 2689-2713, 2693-2717, 2695-2719, 2697-2721, 2698-2722,
25 2699-2723, 2703-2727, 2706-2730, 2707-2731, 2708-2732, 2709-2733, 2710-2734, 2711-2735,
2712-2736, 2713-2737, 2714-2738, 2716-2740, 2718-2742, 2719-2743, 2722-2746, 2723-2747,
2724-2748, 2728-2752, 2729-2753, 2730-2754, 2731-2755, 2732-2756, 2733-2757, 2735-2759,
2737-2761, 2740-2764, 2741-2765, 2742-2766, 2743-2767, 2744-2768, 2746-2770, 2748-2772,
2749-2773, 2751-2775, 2752-2776, 2753-2777, 2754-2778, 2778-2802, 2780-2804, 373-403,
30 368-398, 378-408, 379-409, 380-410, 385-415, 386-416, 387-417, 388-418, 423-453, 467-497,
493-523, 494-524, 496-526, 514-544, 515-545, 530-560, 531-561, 532-562, 534-564, 535-565,
536-566, 537-567, 538-568, 539-569, 556-586, 628-658, 629-659, 630-660, 638-668, 679-709,
690-720, 715-745, 716-746, 718-748, 719-749, 720-750, 721-751, 723-753, 799-829, 800-830,
803-833, 804-834, 805-835, 806-836, 807-837, 808-838, 809-839, 812-842, 863-893, 866-896,
35 890-920, 991-1021, 1173-1203, 1215-1245, 1259-1289, 1310-1340, 1363-1393, 1369-1399,

1400-1430, 1401-1431, 1402-1432, 1403-1433, 1406-1436, 1410-1440, 1411-1441, 1412-1442, 1418-1448, 1419-1449, 1420-1450, 1421-1451, 1422-1452, 1423-1453, 1427-1457, 1429-1459, 1451-1481, 1452-1482, 1453-1483, 1454-1484, 1455-1485, 1456-1486, 1457-1487, 1458-1488, 1460-1490, 1524-1554, 1603-1633, 1604-1634, 1606-1636, 1607-1637, 1670-1700, 1739-1769, 1756-1786, 1774-1804, 1811-1841, 1813-1843, 1814-1844, 1815-1845, 1816-1846, 1817-1847, 1820-1850, 1828-1858, 1836-1866, 1844-1874, 1847-1877, 1848-1878, 1849-1879, 1851-1881, 1852-1882, 1856-1886, 1857-1887, 1864-1894, 1871-1901, 1872-1902, 1873-1903, 1874-1904, 1876-1906, 1877-1907, 1880-1910, 1887-1917, 1888-1918, 1889-1919, 1890-1920, 1891-1921, 1894-1924, 1895-1925, 1896-1926, 1897-1927, 1899-1929, 1928-1958, 1929-1959, 1930-1960, 1931-1961, 1964-1994, 1978-2008, 2033-2063, 2034-2064, 2035-2065, 2106-2136, 2107-2137, 2110-2140, 2111-2141, 2112-2142, 2133-2163, 2134-2164, 2135-2165, 2137-2167, 2181-2211, 2284-2314, 2287-2317, 2291-2321, 2292-2322, 2297-2327, 2299-2329, 2324-2354, 2330-2360, 2336-2366, 2416-2446, 2417-2447, 2418-2448, 2419-2449, 2422-2452, 2423-2453, 2425-2455, 2430-2460, 2432-2462, 2438-2468, 2439-2469, 2466-2496, 2468-2498, 2474-2504, 2482-2512, 2483-2513, 2487-2517, 2489-2519, 2490-2520, 2493-2523, 2510-2540, 2512-2542, 2513-2543, 2515-2545, 2516-2546, 2554-2584, 2555-2585, 2556-2586, 2557-2587, 2559-2589, 2562-2592, 2565-2595, 2566-2596, 2567-2597, 2568-2598, 2569-2599, 2572-2602, 2580-2610, 2581-2611, 2582-2612, 2585-2615, 2589-2619, 2592-2622, 2593-2623, 2594-2624, 2596-2626, 2599-2629, 2600-2630, 2603-2633, 2609-2639, 2610-2640, 2611-2641, 2612-2642, 2613-2643, 2632-2662, 2651-2681, 2652-2682, 2653-2683, 2654-2684, 2657-2687, 2677-2707, 2681-2711, 2685-2715, 2686-2716, 2690-2720, 2692-2722, 2694-2724, 2695-2725, 2696-2726, 2700-2730, 2703-2733, 2704-2734, 2705-2735, 2706-2736, 2707-2737, 2708-2738, 2709-2739, 2710-2740, 2711-2741, 2713-2743, 2715-2745, 2716-2746, 2719-2749, 2720-2750, 2721-2751, 2725-2755, 2726-2756, 2727-2757, 2728-2758, 2729-2759, 2730-2760, 2732-2762, 2734-2764, 2737-2767, 2738-2768, 2739-2769, 2740-2770, 2741-2771, 2743-2773, 2745-2775, 2746-2776, 2748-2778, 2749-2779, 2750-2780, 2751-2781, 2775-2805 o 2777-2807 de la SEC ID N.º: 1.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye al menos un nucleótido modificado. En algunas realizaciones, al menos uno de los nucleótidos modificados comprende los siguientes: un nucleótido 2'-O-metilo, nucleótido 2'-fluoro, nucleótido 2'-desoxi, mimético de nucleótido 2'3'-seco, nucleótido bloqueado, nucleótido de ácido nucleico desbloqueado (UNA), nucleótido de ácido nucleico de glicol (GNA), nucleótido 2'-F-arabino, nucleótido 2'-metoxietilo, nucleótido abásico, ribitol, nucleótido invertido, nucleótido abásico invertido, nucleótido 2'-O-Me invertido, nucleótido 2'-desoxi invertido, nucleótido isomanida, nucleótido modificado con 2'-amino, nucleótido modificado con 2'-alquilo, nucleótido morfolino y nucleótido 3'-O-Me, un nucleótido que incluye un grupo 5'-fosforotioato, nucleótido modificado en 5'-fosfonato, un

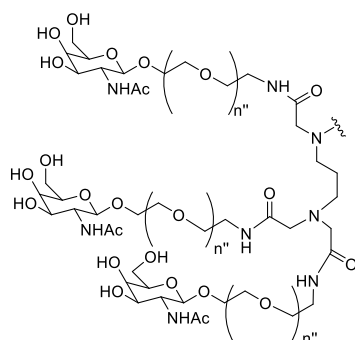
nucleótido modificado con 5'-fosfato o un mimético de 5'-fosfato o un nucleótido terminal unido a un derivado de colesterilo o un grupo bisdecilamida de ácido dodecanoico, nucleótido modificado con 2'-amino, una fosforamidita o un nucleótido que incluye una base no natural.

En determinadas realizaciones, todos o casi todos los nucleótidos de la cadena sentido son nucleótidos modificados. En determinadas realizaciones, todos o casi todos los nucleótidos de la
5 cadena antisentido son nucleótidos modificados. En algunas realizaciones, todos o casi todos los nucleótidos de la cadena sentido y la cadena antisentido son nucleótidos modificados. En algunas realizaciones, la cadena antisentido comprende 15 o más nucleótidos modificados seleccionados independientemente de entre un nucleótido con 2'-O-metilo, un nucleótido con 2'-fluoro y un
10 nucleótido modificado con UNA, en donde menos de 6 nucleótidos modificados son nucleótidos con 2'-fluoro. En algunas realizaciones, la cadena antisentido comprende 3 o 5 nucleótidos con 2'-fluoro, preferentemente, la cadena antisentido comprende 5 nucleótidos con 2'-fluoro. En algunas realizaciones, la cadena sentido comprende 15 o más nucleótidos modificados seleccionados independientemente de entre un nucleótido 2'-O-metilo y un nucleótido 2'-fluoro,
15 en donde menos de 4 nucleótidos modificados son nucleótidos 2'-fluoro. En determinadas realizaciones, la cadena sentido comprende 3 nucleótidos con 2'-fluoro. En algunas realizaciones, la cadena antisentido comprende 15 o más nucleótidos modificados seleccionados independientemente de entre un nucleótido 2'-O-metilo y un nucleótido 2'-fluoro, en donde al menos 14 nucleótidos modificados son nucleótidos 2'-O-metilo y los nucleótidos en las
20 posiciones 2, 5, 7, 12, 14 y/o 16 contando desde la primera posición complementaria del extremo 5' de la cadena antisentido es independientemente un nucleótido con 2'-fluoro. En algunas realizaciones, la cadena antisentido comprende al menos un nucleótido modificado con UNA y 5 nucleótidos con 2'-fluoro. En algunas realizaciones, la cadena antisentido comprende un nucleótido modificado con UNA en la posición 7, y 5 nucleótidos 2'-fluoro en las posiciones 2,
25 5, 12, 14 y 16 contando desde la primera posición complementaria del extremo 5', y el resto son nucleótidos 2'-O-metilo. En algunas realizaciones, la cadena antisentido comprende 5 nucleótidos 2'-fluoro en las posiciones 2, 7, 12, 14 y 16 contando desde la primera posición complementaria desde el extremo 5', y el resto son nucleótidos 2'-O-metilo. En algunas realizaciones, la cadena sentido comprende 15 o más nucleótidos modificados seleccionados independientemente de entre un nucleótido 2'-O-metilo y un nucleótido 2'-fluoro,
30 preferentemente, en donde al menos 18 nucleótidos modificados son nucleótidos 2'-O-metilo y los nucleótidos en las posiciones 9, 11 y/o 13, contando desde la primera posición complementaria del extremo 3'-terminal de la cadena sentido, son nucleótidos 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc comprende uno o más nucleótidos modificados
35 con un 5'-fosfato o mimético de 5'-fosfato. En algunas realizaciones, el mimético de fosfato es

5'-fosfonato de vinilo (VP). En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye un nucleótido de E-vinilfosfonato en el extremo 5' de la cadena guía.

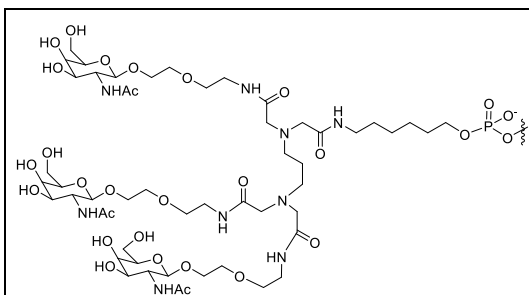
En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye al menos un nucleótido modificado y, además, incluye uno o más grupos diana o grupos de enlace. En algunas realizaciones, uno o más grupos diana o grupos de enlace se dirigen a un receptor que media el suministro a un tejido del SNC, por ejemplo, un ligando hidrófilo. En algunas realizaciones, uno o más grupos diana o grupo de enlace se dirigen al tejido cerebral, por ejemplo, el cuerpo estriado. En algunas realizaciones, uno o más grupos diana o grupos de enlace se conjugan con la cadena sentido. En algunas realizaciones, uno o más grupos diana o grupos de enlace se conjugan con la cadena antisentido. En algunas realizaciones, uno o más grupos diana o grupos de enlace se conjugan con el extremo final de la cadena sentido. En algunas realizaciones, uno o más grupos diana o grupos de enlace se conjugan con el extremo final de la cadena antisentido. En algunas realizaciones, uno o más grupos diana o grupos de enlace están conjugados con una o más posiciones internas de la cadena sentido. En algunas realizaciones, uno o más grupos diana o grupos de enlace están conjugados con una o más posiciones internas de la cadena antisentido. En algunas realizaciones, las posiciones internas excluyen una región del sitio de escisión de la cadena sentido. En algunas realizaciones, las posiciones internas excluyen una región del sitio de escisión de la cadena antisentido. En algunas realizaciones, el grupo diana o grupo de enlace incluye N-acetil-galactosamina (GalNAc). En algunas realizaciones, el grupo diana tiene una estructura de la Fórmula (X):



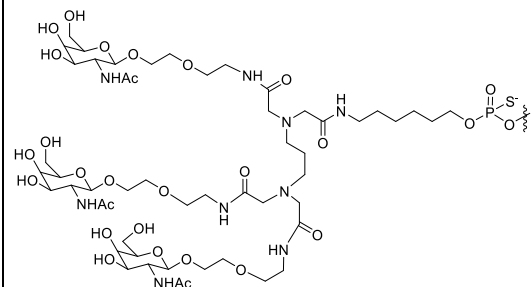
Fórmula (X)

Cada n'' se selecciona independientemente de entre 1 o 2.

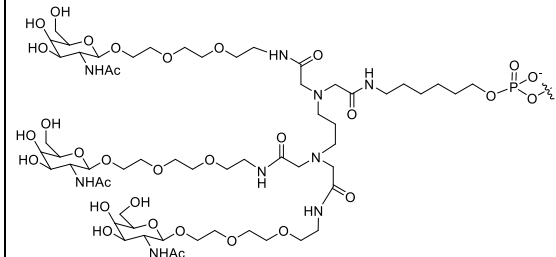
En algunas realizaciones, el grupo diana tiene la siguiente estructura:



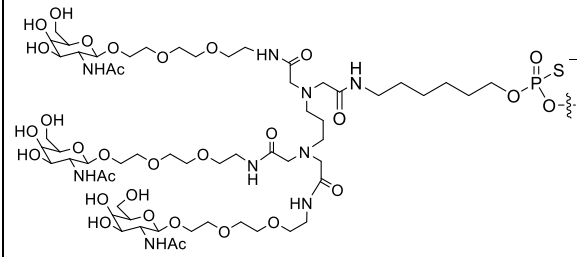
GLO-1



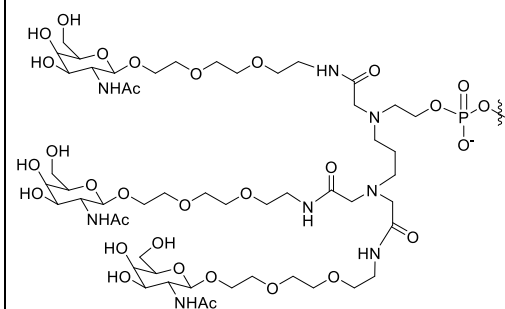
GLS-1*



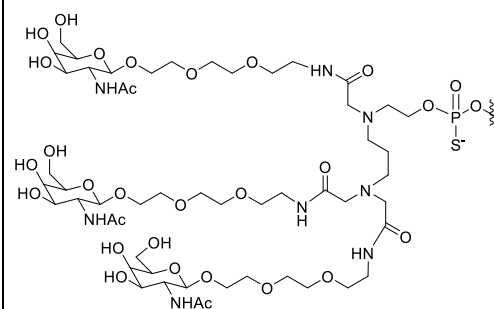
GLO-2



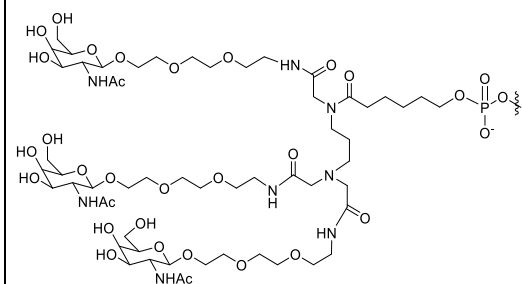
GLS-2*



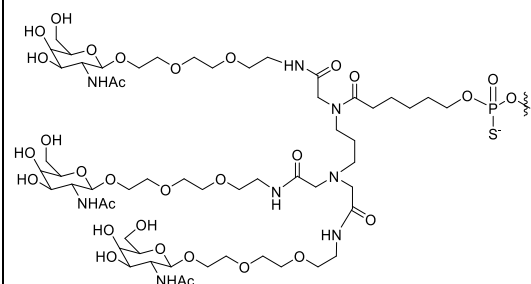
GLO-3



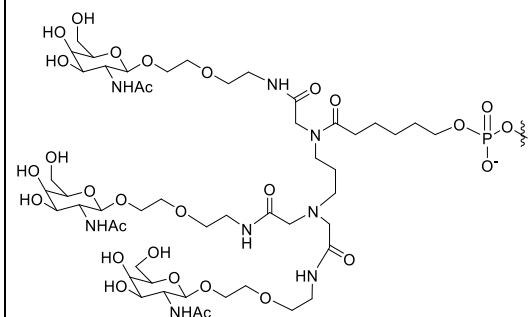
GLS-3*



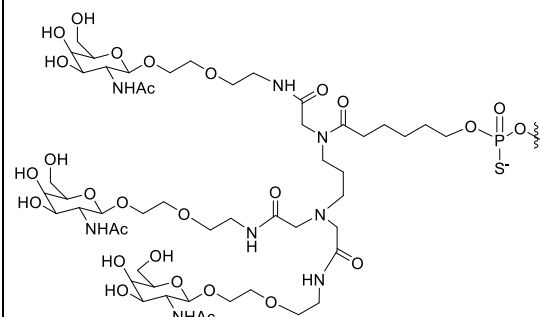
GLO-4



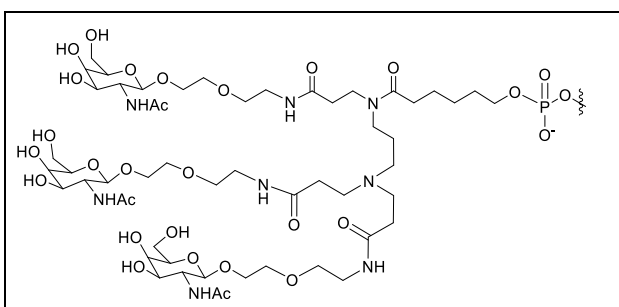
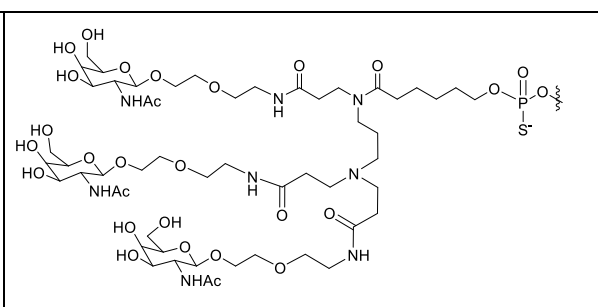
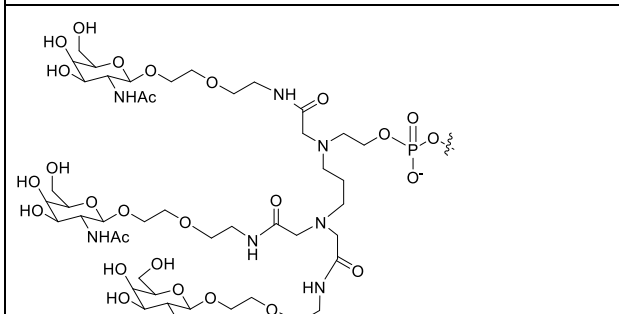
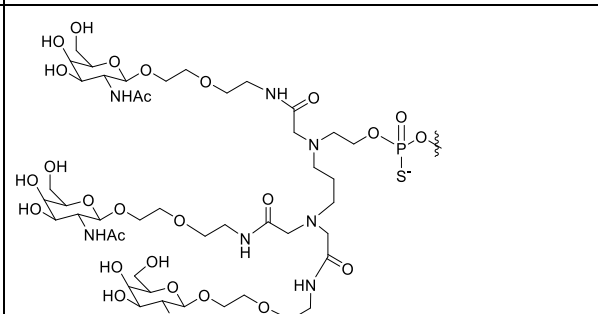
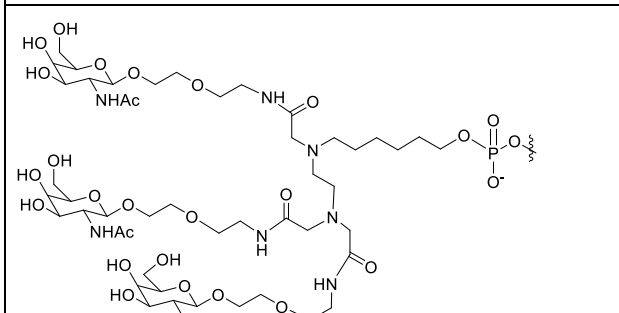
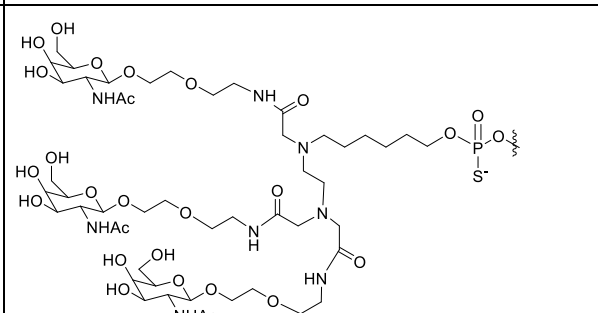
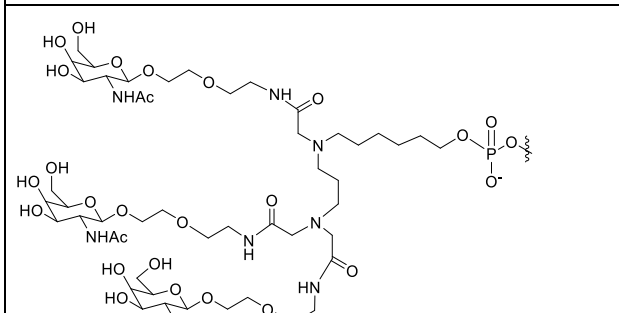
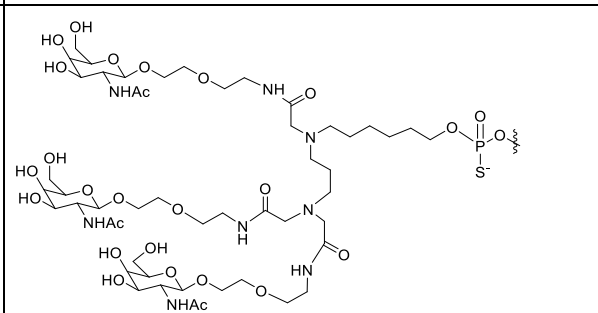
GLS-4*

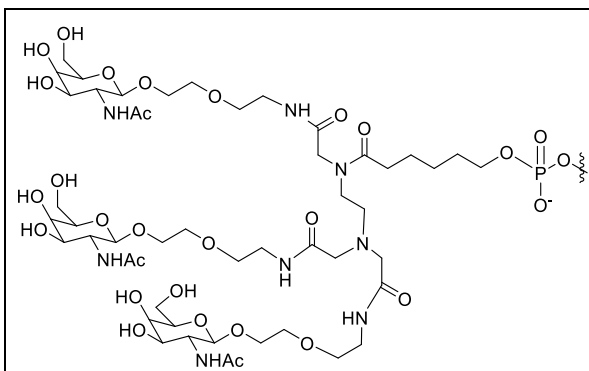


GLO-5

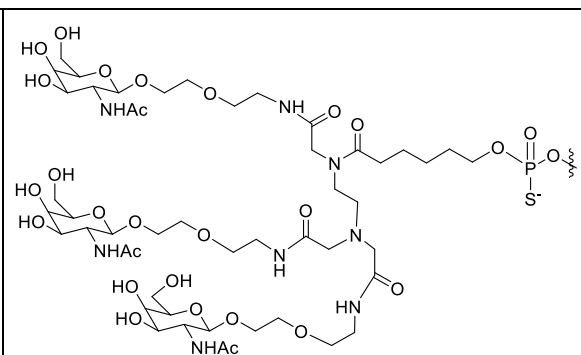


GLS-5*

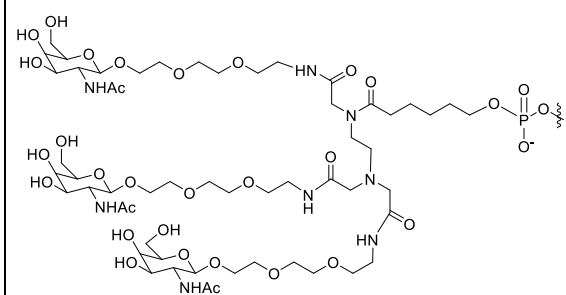
 GLO-6	 GLS-6*
 GLO-7	 GLS-7*
 GLO-8	 GLS-8*
 GLO-9	 GLS-9*



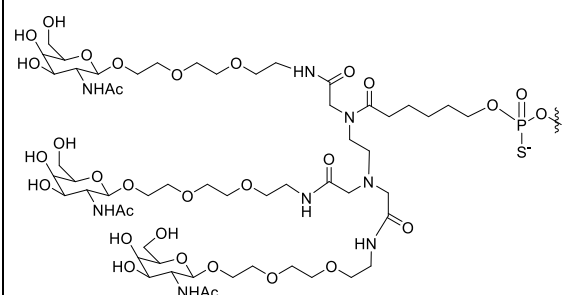
GLO-10



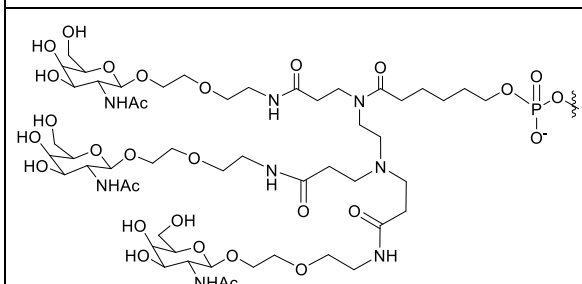
GLS-10*



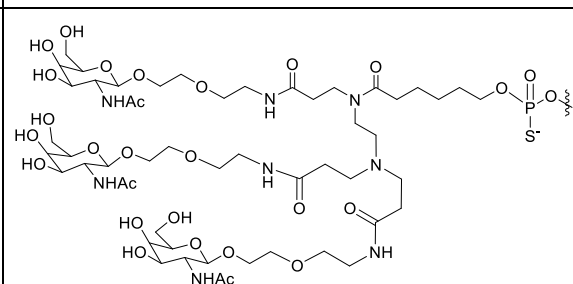
GLO-11



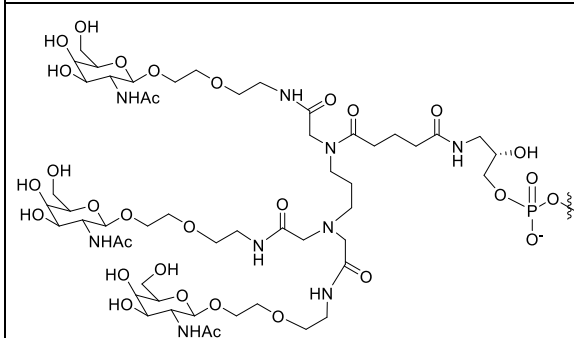
GLS-11*



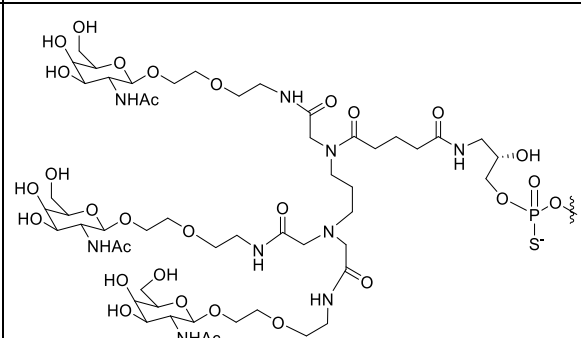
GLO-12



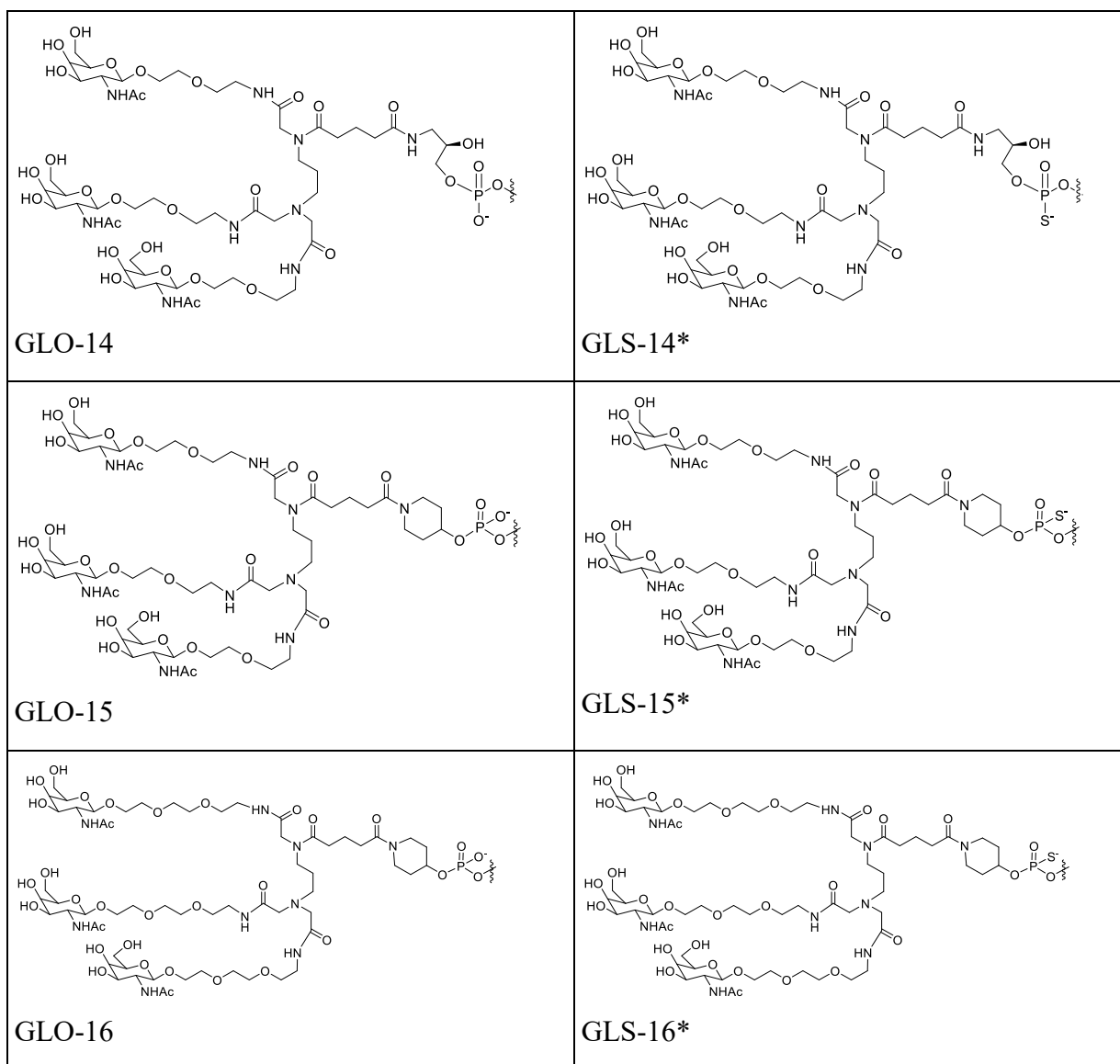
GLS-12*



GLO-13



GLS-13*



En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc incluye un grupo diana que está conjugado con el extremo 5'-terminal de la cadena sentido. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye un grupo diana que está conjugado con el extremo 3'-terminal de la cadena sentido. En algunas realizaciones, la cadena antisentido incluye un residuo abásico invertido en el extremo 3'-terminal. En determinadas realizaciones, la cadena sentido incluye uno o dos residuos abásicos invertidos y/o uno o dos residuos de imann en el extremo 3'-terminal y/o 5'-terminal. En determinadas realizaciones, cada extremo de la cadena sentido incluye un residuo abásico invertido. En determinadas realizaciones, cada extremo de la cadena sentido incluye un residuo de imann. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc tiene dos extremos romos. En algunas realizaciones, al menos una cadena incluye una protuberancia en el extremo 3'-terminal de al menos 1 nucleótido. En algunas realizaciones, al menos una cadena incluye una protuberancia en el extremo 3'-terminal de al menos 2 nucleótidos.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye un grupo diana que está conjugado con el extremo 5'-terminal de la cadena sentido, preferentemente, el grupo diana es uno cualquiera que

se selecciona de entre GLO-1 a GLO-16 y GLS-1* a GLS-16* mencionados anteriormente, más preferentemente, el grupo diana es GLS-15* mencionado anteriormente. En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc incluye un grupo diana que está conjugado con el extremo 5'-terminal de la cadena sentido. En determinadas realizaciones, la cadena antisentido incluye un residuo abásico invertido en el extremo 3'-terminal. En determinadas realizaciones, la cadena sentido incluye uno o dos residuos abásicos invertidos y/o uno o dos residuos de imann en el extremo 3'-terminal y/o 5'-terminal. En determinadas realizaciones, cada extremo 3'-terminal y 5'-terminal de la cadena sentido incluye independientemente un residuo abásico invertido. En determinadas realizaciones, cada extremo 3'-terminal y 5'-terminal de la cadena sentido incluye independientemente un residuo de imann. En determinadas realizaciones, la cadena sentido incluye dos residuos abásicos invertidos en los extremos 3'-terminal y 5'-terminal y cualquiera de los residuos en el extremo 3'-terminal o 5'-terminal se conjuga además con un grupo diana, que preferentemente es GLS-15* mencionado anteriormente. En determinadas realizaciones, la cadena sentido incluye un residuo abásico invertido en el extremo 3'-terminal y el extremo 5'-terminal está, además, conjugado con un grupo diana, que preferentemente es GLS-15* mencionado anteriormente. En determinadas realizaciones, la cadena sentido incluye dos residuos de imann en los extremos 3'-terminal y 5'-terminal y cualquiera de los residuos en el extremo 3'-terminal o 5'-terminal se conjuga, además, con un grupo diana, que preferentemente es GLS-15* mencionado anteriormente.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye al menos un enlace internucleosídico fosforotioato. En determinadas realizaciones, la cadena sentido incluye al menos un enlace internucleosídico fosforotioato. En algunas realizaciones, la cadena antisentido incluye al menos un enlace internucleosídico fosforotioato. En algunas realizaciones, la cadena sentido incluye 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleosídicos fosforotioato. En algunas realizaciones, la cadena antisentido incluye 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleosídicos fosforotioato. En determinadas realizaciones, la cadena antisentido incluye 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleosídicos fosforotioato. En algunas realizaciones, el extremo 5'-terminal de la cadena antisentido incluye 2 enlaces internucleosídicos fosforotioato. En algunas realizaciones, el extremo 3'-terminal de la cadena antisentido incluye 2 enlaces internucleosídicos fosforotioato. En algunas realizaciones, el extremo 5' de la cadena antisentido y el extremo 3' de la cadena antisentido incluyen independientemente 2 enlaces internucleosídicos fosforotioato.

En algunas realizaciones, al menos un enlace de la cadena sentido y/o la cadena antisentido es un enlace fosfodiéster (PO). En algunas realizaciones, al menos un enlace de la cadena sentido y/o la cadena antisentido es un enlace modificado. En algunas realizaciones, al menos un enlace de la cadena sentido y/o la cadena antisentido es un enlace fosforotioato (PS). En algunas

realizaciones, se introduce al menos un enlace fosforotioato (PS) en el extremo 5', el extremo 3' o ambos extremos de la cadena sentido y/o la cadena antisentido. En algunas realizaciones, se introducen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces fosforotioato (PS) en el extremo 5', el extremo 3' o ambos extremos de la cadena sentido y/o la cadena antisentido independientemente. En algunas realizaciones, al menos los dos nucleótidos terminales modificados o no modificados en un extremo o en ambos extremos de la cadena antisentido están unidos a través de enlaces fosforotioato. En algunas realizaciones, los tres nucleótidos terminales modificados o no modificados en un extremo o en ambos extremos de la cadena antisentido están unidos a través de enlaces fosforotioato. En algunas realizaciones, al menos los dos nucleótidos terminales modificados o no modificados en un extremo o en ambos extremos de la cadena sentido están unidos a través de enlaces fosforotioato. En algunas realizaciones, los tres nucleótidos terminales modificados o no modificados en un extremo o en ambos extremos de la cadena sentido están unidos a través de enlaces fosforotioato. En algunas realizaciones, los tres nucleótidos terminales modificados o no modificados en el extremo 5' de la cadena sentido están unidos a través de enlaces fosforotioato y los dos nucleótidos terminales modificados o no modificados en el extremo 3' de la cadena sentido están unidos a través de enlaces fosforotioato. En algunas realizaciones, uno o más residuos abásicos invertidos o uno o más residuos de imann se conjugan con uno o ambos extremos de la cadena sentido a través de enlaces fosforotioato. En algunas realizaciones, el grupo diana se conjuga, además, con cada extremo de la cadena sentido a través de un enlace fosforotioato. En algunas realizaciones, el grupo diana se conjuga además con el extremo 5'-terminal de la cadena sentido a través de un enlace fosforotioato.

En algunas realizaciones, la secuencia de cadena sentido del agente de ARNbc de esta invención puede representarse mediante la fórmula (I):



en donde:

cada N'_F representa un nucleótido modificado con 2'-fluoro; cada N'_{N1} , N'_{N2} , N'_{N3} , N'_{N4} , N'_{N5} y N'_{N6} representan independientemente un nucleótido modificado o no modificado; cada N'_L representa independientemente un nucleótido modificado o no modificado, pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro, y m' y n' son cada uno independientemente un número entero de 0 a 7.

En algunas realizaciones, cada N'_{N1} , N'_{N2} , N'_{N3} , N'_{N4} , N'_{N5} y N'_{N6} representan independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro o un nucleótido 2'-O-metilo.

En algunas realizaciones, cada N'_L representa independientemente un nucleótido modificado con

2'-O-metilo.

En algunas realizaciones, N'_{N4} y N'_{N5} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro.

5 En algunas realizaciones, N'_{N2} y N'_{N4} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, N'_{N4} y N'_{N5} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro, m' es 2 y cada N'_L , N'_{N1} , N'_{N2} , N'_{N3} y N'_{N6} representan independientemente un nucleótido con 2'-O-metilo.

10 En algunas realizaciones, N'_{N2} y N'_{N4} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro, m' es 4 y cada N'_L , N'_{N1} , N'_{N3} , N'_{N5} y N'_{N6} representan independientemente un nucleótido con 2'-O-metilo.

En algunas realizaciones, m' es 4 y n' es 3.

En algunas realizaciones, m' es 2 y n' es 3, o m' es 2 y n' es 4, m' es 2 y n' es 5.

15 En algunas realizaciones, la secuencia de cadena antisentido del agente de ARNbc de esta invención puede representarse independientemente mediante la fórmula (II):



en donde:

20 cada N_F representa un nucleótido modificado con 2'-fluoro; cada N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} , N_{M5} , N_{M6} , N_{M7} y N_{M8} representan independientemente un nucleótido modificado o no modificado; cada N_L representa independientemente un nucleótido modificado o no modificado, pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro, y n es un número entero de 0 a 7.

En algunas realizaciones, N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} , N_{M5} , N_{M6} , N_{M7} y N_{M8} representan independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro, un nucleótido con 2'-O-metilo, un nucleótido modificado con UNA o un nucleótido que comprende un mimético de fosfato.

25 En algunas realizaciones, cada N_L representa independientemente un nucleótido modificado con 2'-O-metilo.

En algunas realizaciones, el nucleótido modificado es un nucleótido modificado definido anteriormente.

30 En algunas realizaciones, el nucleótido modificado es un nucleótido modificado con 2'-O-Me, un nucleótido modificado con 2'-F, un nucleótido modificado con UNA o un nucleótido que comprende un mimético de fosfato.

En algunas realizaciones, N_{M2} , N_{M3} y N_{M6} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, N_{M2} , N_{M3} y N_{M7} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro y N_{M6} representa un nucleótido modificado con UNA.

- 5 En algunas realizaciones, N_{M2} , N_{M3} y N_{M6} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro, y cada N_{M1} , N_{M4} , N_{M5} , N_{M7} , N_{M8} y N_L representan independientemente un nucleótido con 2'-O-metilo.

En algunas realizaciones, N_{M2} , N_{M3} y N_{M7} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro y N_{M6} representa un nucleótido modificado UNA, y cada

- 10 N_{M1} , N_{M4} , N_{M5} , N_{M8} y N_L representan independientemente un nucleótido con 2'-O-metilo.

En algunas realizaciones, n es 1, o n es 2 o n es 3.

En algunas realizaciones, N_{M6} , N_{M3} y N_{M2} son todos nucleótidos modificados con 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, la cadena doble de ARNbc de esta invención puede estar representada por la fórmula (III), y la región de complementariedad comprende al menos 15 nucleótidos

- 15 contiguos, en donde,

sentido: $5'-(N'_L)_n N'_L N'_L N'_{N1} N'_{N2} N'_{N3} N'_{N4} N'_L N'_F N'_L N'_{N5} N'_{N6} N'_L N'_L N'_L (N'_L)_{m'}-3'$

antisentido: $3'-(N_L)_n N_{M1} N_L N_{M2} N_L N_F N_L N_{M3} N_L N_{M4} N_L N_{M5} N_{M6} N_L N_{M7} N_{M8} N_L N_F N_L-5'$

(III)

en donde:

- 20 cada cadena tiene entre aproximadamente 17 y aproximadamente 30 nucleótidos de longitud; cada N_F y N'_F representan independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro; N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} , N_{M5} , N_{M6} , N_{M7} , N_{M8} , N'_{N1} , N'_{N2} , N'_{N3} , N'_{N4} , N'_{N5} , N'_{N6} y N_Z representan cada uno independientemente un nucleótido modificado o no modificado; cada N_L y N'_L representan independientemente un nucleótido modificado o no modificado, pero no un nucleótido
- 25 modificado con 2'-fluoro; y m' , n' y n son cada uno independientemente un número entero de 0 a 7.

En algunas realizaciones, el nucleótido modificado es un nucleótido modificado definido anteriormente.

- En algunas realizaciones, el nucleótido modificado es un nucleótido modificado con 2'-O-Me,
- 30 un nucleótido modificado con 2'-F, un nucleótido modificado con UNA o un nucleótido que comprende un mimético de fosfato.

En algunas realizaciones, n' es 1 y m' es 2, n' es 2 y m' es 2, or n' es 1 y m' es 4, o n' es 3 y m' es 2, o n' es 3 y m' es 4, o n' es 4 y m' es 2, o n' es 5 y m' es 2.

En algunas realizaciones, cada N'_{N1} , N'_{N2} , N'_{N3} , N'_{N4} , N'_{N5} y N'_{N6} representan independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro o un nucleótido 2'-O-metilo.

5 En algunas realizaciones, cada N'_L representa independientemente un nucleótido modificado con 2'-O-metilo.

En algunas realizaciones, N'_{N2} y N'_{N4} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro.

10 En algunas realizaciones, N'_{N4} y N'_{N5} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, N'_{N4} y N'_{N5} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro, m' es 2 y cada N'_L , N'_{N1} , N'_{N2} , N'_{N3} y N'_{N6} representan independientemente un nucleótido con 2'-O-metilo.

15 En algunas realizaciones, N'_{N2} y N'_{N4} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro, m' es 4 y cada N'_L , N'_{N1} , N'_{N3} , N'_{N5} y N'_{N6} representan independientemente un nucleótido con 2'-O-metilo.

En algunas realizaciones, n es 1, o n es 2 o n es 3.

20 En algunas realizaciones, N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} , N_{M5} , N_{M6} , N_{M7} y N_{M8} representan independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro, un nucleótido con 2'-O-metilo, un nucleótido modificado con UNA o un nucleótido que comprende un mimético de fosfato.

En algunas realizaciones, cada N_L representa independientemente un nucleótido modificado con 2'-O-metilo.

25 En algunas realizaciones, N_{M2} , N_{M3} y N_{M6} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro; en determinada realización, N_{M2} , N_{M3} y N_{M6} son todos nucleótidos modificados con 2'-fluoro.

En algunas realizaciones, N_{M2} , N_{M3} y N_{M7} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro y N_{M6} representa un nucleótido modificado con UNA.

30 En algunas realizaciones, N_{M2} , N_{M3} y N_{M6} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro, y cada N_{M1} , N_{M4} , N_{M5} , N_{M7} , N_{M8} y N_L representan independientemente un nucleótido con 2'-O-metilo.

En algunas realizaciones, N_{M2} , N_{M3} y N_{M7} representan cada uno independientemente un

nucleótido modificado con 2'-fluoro y N_{M6} representa un nucleótido modificado UNA, y cada N_{M1}, N_{M4}, N_{M5}, N_{M8} y N_L representan independientemente un nucleótido con 2'-O-metilo.

En algunas realizaciones de la Fórmula (II) o (III), la cadena antisentido incluye un residuo abásico invertido en el extremo 3'-terminal. En algunas realizaciones de la Fórmula (I) o (III), la
5 cadena sentido incluye uno o dos residuos abásicos invertidos y/o uno o dos residuos de imann en el extremo 3'-terminal y/o 5'-terminal. En determinadas realizaciones, cada extremo 3'-terminal y 5'-terminal de la cadena sentido incluye independientemente un residuo abásico invertido. En algunas realizaciones de la Fórmula (I) o (III), cada extremo 3'-terminal y 5'-terminal de la cadena sentido incluye independientemente un residuo de imann. En algunas
10 realizaciones de la Fórmula (I) o (III), la cadena sentido incluye un residuo abásico invertido en el extremo 3'-terminal y el extremo 5'-terminal, y cada residuo está, además, conjugado con un grupo diana que media el suministro a un tejido del SNC o un tejido hepático, por ejemplo, un ligando hidrófilo, que opcionalmente es GLS-15* mencionado anteriormente. En algunas realizaciones de la Fórmula (I) o (III), la cadena sentido incluye un residuo abásico invertido en
15 el extremo 3'-terminal y 5'-terminal, respectivamente, y cada residuo en el extremo 3'-terminal o 5'-terminal se conjuga, además, con un grupo diana que media el suministro a un tejido del SNC o un tejido hepático, por ejemplo, un ligando hidrófilo, que opcionalmente es GLS-15* mencionado anteriormente. En algunas realizaciones de la Fórmula (I) o (III), la cadena sentido incluye un residuo de imann en el extremo 3'-terminal y 5'-terminal, respectivamente, y cada
20 residuo en el extremo 3'-terminal o 5'-terminal se conjuga, además, con un grupo diana que media el suministro a un tejido del SNC o un tejido hepático, por ejemplo, un ligando hidrófilo, que opcionalmente es GLS-15* mencionado anteriormente. En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc mencionado anteriormente tiene dos extremos romos. En determinadas realizaciones de la Fórmula (I), (II) o (III), al menos una cadena incluye una protuberancia en el extremo 3'-terminal de al menos 1 nucleótido. En determinadas realizaciones de la Fórmula (I), (II) o (III), al menos una cadena incluye una protuberancia en el extremo 3'-terminal de al menos 2
25 nucleótidos.

En determinadas realizaciones de la Fórmula (I), (II) o (III), N_{M1}, N_{M2}, N_{M3}, N_{M4}, N_{M5}, N_{M6}, N_{M7}, N_{M8}, N'_{N1}, N'_{N2}, N'_{N3}, N'_{N4}, N'_{N5}, N'_{N6}, N'_L y N_L están cada uno unido independientemente a un
30 nucleótido vecino a través del enlace fosfodiéster (PO). En algunas realizaciones de la Fórmula (I), (II) o (III), al menos uno de N_{M1}, N_{M2}, N_{M3}, N_{M4}, N_{M5}, N_{M6}, N_{M7}, N_{M8}, N_{M9}, N'_{N1}, N'_{N2}, N'_{N3}, N'_{N4}, N'_{N5}, N'_{N6}, N'_L y N_L está unido a un nucleótido vecino a través del enlace fosforotioato (PS). En algunas realizaciones de la Fórmula (I), (II) o (III) mencionada anteriormente, que incluyen residuos abásicos invertidos, residuos de imann y/o grupos diana, el enlace entre las posiciones
35 1 a 10 de las posiciones terminales de cada extremo de la cadena comprende independientemente

1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces fosforotioato (PS). En algunas realizaciones de la Fórmula (I), (II) o (III) mencionada anteriormente, que incluyen residuos abásicos invertidos, residuos de imann y/o grupos diana, el enlace entre las posiciones 1 a 5 de las posiciones terminales de cada extremo de la cadena comprende independientemente 1, 2 o 3 enlaces fosforotioato (PS). En algunas realizaciones de la Fórmula (I), (II) o (III) mencionada anteriormente, que incluyen residuos abásicos invertidos, residuos de imann y/o grupos diana, el enlace entre las posiciones 1 a 3 de las posiciones terminales de cada extremo de la cadena comprende independientemente 1 o 2 enlaces fosforotioato (PS).

En algunas realizaciones, la cadena sentido modificada tiene un patrón de modificación establecido en cualquiera de las Tablas 2 a 3. En algunas realizaciones, la cadena antisentido modificada tiene un patrón de modificación establecido en cualquiera de las Tablas 2 a 3.

En algunas realizaciones, cualquiera de las cadenas sentido de la Tabla 1 puede modificarse, además, en un patrón que se muestra en la Fórmula (I) o (III) mencionada anteriormente.

En algunas realizaciones, cualquiera de las cadenas antisentido de la Tabla 1 puede modificarse, además, en un patrón que se muestra en la Fórmula (II) o (III) mencionada anteriormente.

En algunas realizaciones, cualquiera de las cadenas doble de la Tabla 1 puede modificarse, además, en un patrón que se muestra en la Fórmula (III) mencionada anteriormente.

En algunas realizaciones, la cadena antisentido del agente de ARNbc tiene independientemente 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, la cadena sentido del agente de ARNbc tiene independientemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 o 49 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, la cadena sentido y la cadena antisentido tienen ambas una longitud de 23 nucleótidos. En algunas realizaciones, la cadena sentido y la cadena antisentido tienen ambas una longitud de 21 nucleótidos.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc descrito en la invención se dirige a una porción correspondiente de un transcrito de ARNm de la APP descrito en la Tabla 1 y/o la región diana un transcrito de ARNm de la APP descrito anteriormente.

En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido que forman una región bicatenaria, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un ARNm que codifica la APP que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en cualquiera de las Tablas 1 a 3. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido que forman una región

bicatenaria, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un ARNm que codifica la APP que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en cualquiera de las Tablas 1 a 3.

- 5 En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, las posiciones de nucleótidos 2 a 18 en la cadena antisentido incluyen una región de complementariedad con un transcrito de ARN de la APP, en donde la región de complementariedad incluye al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido enumeradas en una de las Tablas 1 a 3, e incluye opcionalmente un ligando diana.
- 10 En algunas realizaciones, la cadena antisentido del agente de ARNbc es al menos casi complementaria a cualquier región diana de la SEC ID N.º: 1 y se proporciona en cualquiera de las Tablas 1 a 3. En algunas realizaciones, la cadena antisentido del agente de ARNbc es totalmente complementaria a cualquier región diana de la SEC ID N.º: 1 y se proporciona en cualquiera de las Tablas 1 a 3. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye una
- 15 secuencia de cadena sentido establecida en cualquiera de las Tablas 1 a 3, en donde la secuencia de cadena sentido es al menos casi complementaria a la secuencia de cadena antisentido en el agente de ARNbc. En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc incluye una secuencia de cadena sentido establecida en cualquiera de las Tablas 1 a 3, en donde la secuencia de cadena sentido es totalmente complementaria a la secuencia de cadena antisentido en el agente de
- 20 ARNbc. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc incluye una secuencia de cadena antisentido establecida en cualquiera de las Tablas 1 a 3. En algunas realizaciones, la cadena sentido modificada es una secuencia de cadena sentido modificada establecida en una de las Tablas 2 a 3. En algunas realizaciones, la cadena antisentido modificada es una secuencia de cadena antisentido modificada establecida en una de las Tablas 2 a 3. En algunas realizaciones,
- 25 el agente de ARNbc incluye las secuencias establecidas como una secuencia de cadena doble en cualquiera de las Tablas 1 a 3.

- Según un aspecto de la invención, se proporciona una composición que incluye cualquier realización del aspecto del agente de ARNbc de la invención mencionado anteriormente. En determinadas realizaciones, la composición también incluye un vehículo farmacéuticamente
- 30 aceptable. En algunas realizaciones, la composición también incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales. En determinadas realizaciones, la composición se envasa en un kit, recipiente, paquete, dosificador, jeringa precargada o vial. En algunas realizaciones, la composición está formulada para la administración subcutánea, está formulada para la administración intratecal o está formulada para administración intravenosa (IV).

Según otro aspecto de la invención se proporciona una célula que incluye cualquier realización del aspecto del agente de ARNbc de la invención mencionado anteriormente. En algunas realizaciones, la célula es una célula de mamífero, opcionalmente, una célula humana. En algunas realizaciones, la célula es una neurona (por ejemplo, una neurona sensorial primaria).

- 5 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para inhibir la expresión de un gen de la APP en una célula, y el método incluye: (i) preparar una célula que incluya una cantidad eficaz de cualquier realización del agente de ARNbc del aspecto de la invención mencionado anteriormente o cualquier realización de una composición de la invención mencionada anteriormente. En determinadas realizaciones, el método también incluye: (ii) mantener la célula
- 10 preparada durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcrito de ARNm de un gen de la APP, inhibiendo así la expresión del gen de la APP en la célula. En algunas realizaciones, la célula está en un sujeto y el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea. En algunas realizaciones, la célula está en un sujeto y el agente de ARNbc se administra al sujeto mediante administración IV. En algunas realizaciones, la célula está en un
- 15 sujeto y el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía intratecal. En determinadas realizaciones, el método también incluye evaluar la inhibición del gen de la APP después de la administración del agente de ARNbc al sujeto, en donde un medio para la evaluación comprende: (i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada a la APP en el sujeto y (ii) comparar las características fisiológicas determinadas con una
- 20 característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada a la APP y/o con una característica fisiológica de control de la enfermedad o afección asociada a la APP, en donde la comparación indica una o más de entre la presencia o ausencia de inhibición de la expresión del gen de la APP en el sujeto. En algunas realizaciones, la característica fisiológica es una o más de las siguientes: el nivel de ARNm de la APP y el nivel
- 25 de la proteína APP (incluidos los productos de escisión de la APP). Una reducción en la expresión de la APP también puede evaluarse indirectamente midiendo una disminución en la actividad biológica de la APP, por ejemplo, una disminución en una o más de los siguientes: diferentes formas de la APP (por ejemplo, APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, etc.), los polipéptidos del fragmento C-terminal (CTF) de la APP (por ejemplo, α -CTF y/o β -CTF) y/o
- 30 péptidos MAPT, etc.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un método para identificar a un sujeto como portador o con riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno caracterizado por el agrandamiento de los endosomas en las células neuronales y seleccionar un tratamiento para el sujeto, y el método implica: a) obtener una muestra de ácido nucleico del sujeto; b) identificar al

35 sujeto como portador de una mutación en la proteína precursora amiloidea (APP) asociada con

el agrandamiento de los endosomas en las células neuronales que tienen la mutación de la APP; y c) seleccionar un agente inhibidor del ácido ribonucleico de doble cadena (ARNibc) dirigido a la proteína precursora amiloidea (APP) para su administración al sujeto en una cantidad suficiente para reducir los niveles de la APP en las células neuronales del sujeto, identificando de este modo al sujeto como portador o con riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno caracterizado por el agrandamiento de los endosomas en las células neuronales y seleccionar un tratamiento para el sujeto.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para inhibir la expresión de un gen de la APP en un sujeto, el método incluye la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una realización del aspecto de agente de ARNbc de la invención mencionado anteriormente o una realización de una composición de la invención mencionada anteriormente. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea. En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc se administra al sujeto mediante administración IV. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía intratecal. En algunas realizaciones, el método también incluye evaluar la inhibición del gen de la APP después de la administración del agente de ARNbc, en donde un medio para la evaluación comprende: (i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada a la APP en el sujeto y (ii) comparar las características fisiológicas determinadas con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada a la APP y/o con una característica fisiológica de control de la enfermedad o afección asociada a la APP, en donde la comparación indica una o más de entre la presencia o ausencia de inhibición de la expresión del gen de la APP en el sujeto. En algunas realizaciones, la expresión del gen de la APP se puede evaluar en función del nivel o cambio en el nivel de cualquier variable asociada con la expresión del gen de la APP, como el nivel de ARNm de la APP o el nivel de proteína APP (incluidos los productos de escisión de la APP). Una reducción en la expresión de la APP también puede evaluarse indirectamente midiendo una disminución en la actividad biológica de la APP, por ejemplo, diferentes formas de la APP (por ejemplo, APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, etc.), los polipéptidos del fragmento C-terminal (CTF) de la APP (por ejemplo, α -CTF y/o β -CTF) y/o péptidos MAPT, etc.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la presencia de la proteína APP, y el método incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una realización de cualquier aspecto de un agente de ARNbc de la invención mencionado anteriormente o una realización de cualquier composición de la invención mencionada anteriormente para inhibir la expresión del gen de la APP. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o afección asociada con la APP se selecciona de entre el grupo que

consiste en: angiopatía amiloidea cerebral (CAA), síndrome de Down (SD) y enfermedad de Alzheimer (EA), incluyendo CAA hereditaria, enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano (EOFAD o eFAD), EA de inicio tardío (LOAD), así como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad espinocerebelosa, enfermedad priónica, enfermedad de Lafora, accidente cerebrovascular u otras enfermedades o anomalías neurodegenerativas relacionadas con la APP.

En algunas realizaciones, el método también incluye administrar un régimen terapéutico adicional al sujeto. En algunas realizaciones, el régimen terapéutico adicional incluye un tratamiento para la enfermedad o afección asociada al APP. En determinadas realizaciones, el

régimen terapéutico adicional comprende administrar al sujeto uno o más agentes polinucleotídicos antisentido de la APP de la invención, administrar al sujeto un agente terapéutico que no está basado en el ARNbc de la APP y una modificación de la conducta en el sujeto. En algunas realizaciones, el agente terapéutico que no está basado en el ARNbc de la APP es uno o más de los siguientes: inhibidores de la colinesterasa (como donepezilo,

rivastigmina y galantamina), memantina, BACE1i, inmunoterapias, inhibidores de la secretasa (p. ej., inhibidores de la gamma secretasa), inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor NMDA, anticuerpos dirigidos contra Abeta (p. ej., aducanumab), agentes dirigidos contra la proteína tau, anticuerpos antisinucleína, compuestos fumarato, agente antiinflamatorio, agente antiesteatosis, agente antiviral y/o antifibrosis u otros agentes incluidos para tratar la EA

(incluida la EOFAD) y/o la CAA en un sujeto descrito en el presente documento o conocido de otro modo en la técnica. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea. En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc se administra al sujeto mediante administración IV. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía intratecal. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc y los agentes terapéuticos

que no están basados en el ARNbc de la APP pueden administrarse al mismo tiempo y/o en la misma combinación o los agentes terapéuticos que no están basados en el ARNbc de la APP pueden administrarse como parte de una composición separada o en momentos separados y/o mediante otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas realizaciones, el método también incluye determinar la eficacia del agente de ácido ribonucleico

bicatenario (ARNbc) administrado en el sujeto. En algunas realizaciones, un medio para determinar la eficacia del tratamiento en el sujeto comprende: (i) determinar una o más características fisiológicas de la enfermedad o afección asociada al APP en el sujeto y (ii) comparar las características fisiológicas determinadas con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada al APP, en donde la comparación indica una o más de las siguientes características: presencia, ausencia y nivel de

eficacia de la administración del agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) al sujeto. En algunas realizaciones, la expresión del gen de la APP se puede evaluar en función del nivel o cambio en el nivel de cualquier variable asociada con la expresión del gen de la APP, como el nivel de ARNm de la APP o el nivel de proteína APP (incluidos los productos de escisión de la APP) en el sujeto, o diferentes formas de la APP (p. ej., APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, etc.), los polipéptidos del fragmento C-terminal (CTF) de la APP (p. ej., α -CTF y/o β -CTF) y/o péptidos MAPT, etc.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para disminuir un nivel de proteína APP en un sujeto en comparación con un nivel de referencia de proteína APP previo al tratamiento en el sujeto, y el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de una realización de cualquier agente de ARNbc mencionado anteriormente de la invención o una realización de cualquier composición de la invención mencionada anteriormente para disminuir el nivel de expresión del gen de la APP. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea o se administra al sujeto por vía intratecal o se administra al sujeto mediante administración IV.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para alterar una característica fisiológica de una enfermedad o afección asociada a la APP en un sujeto en comparación con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada a la APP en el sujeto, y el método incluye la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una realización de cualquier agente de ARNbc de la invención mencionado anteriormente o una realización de cualquier composición de la invención mencionada anteriormente, para alterar la característica fisiológica de la enfermedad o afección asociada a la APP en el sujeto. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea, se administra al sujeto por vía intratecal o se administra al sujeto mediante administración IV. En determinadas realizaciones, la característica fisiológica es una o más de las siguientes: nivel de ARNm de la APP o nivel de proteína APP (incluidos los productos de escisión de la APP) en el sujeto, o diferentes formas de la APP (p. ej., APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, etc.), los polipéptidos del fragmento C-terminal (CTF) de la APP (p. ej., α -CTF y/o β -CTF) y/o péptidos MAPT, etc.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona el agente de ARNbc mencionado anteriormente para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la presencia de la proteína APP. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es una o más de las siguientes: angiopatía amiloidea cerebral (CAA), síndrome de Down (SD) y enfermedad de Alzheimer (EA), incluyendo CAA hereditaria, enfermedad de Alzheimer familiar

de inicio temprano (EOFAD o eFAD), EA de inicio tardío (LOAD), así como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad espinocerebelosa, enfermedad priónica, enfermedad de Lafora, accidente cerebrovascular u otras enfermedades o anomalías neurodegenerativas relacionadas con la APP.

- 5 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un agente antisentido polinucleotídico para inhibir la expresión de la proteína APP, el agente incluye de 10 a 30 nucleótidos contiguos, en donde al menos uno de los nucleótidos contiguos es un nucleótido modificado y en donde la secuencia de nucleótidos del agente tiene aproximadamente un 80 % de complementariedad en toda su longitud con la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de SEC ID N.º: 1. En
10 algunas realizaciones, la región equivalente es cualquiera de las regiones diana de la SEC ID N.º: 1 y la secuencia complementaria es una proporcionada en una de las Tablas 1 a 3. En determinadas realizaciones, el agente polinucleotídico antisentido incluye una de las secuencias antisentido proporcionadas en una de las Tablas 1 a 3.

- Según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición que incluye una realización
15 de cualquiera de los agentes polinucleotídicos antisentido mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, la composición también incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición también incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la APP. En determinadas realizaciones, la composición se envasa en un kit, recipiente, paquete, dosificador, jeringa
20 precargada o vial. En algunas realizaciones, la composición está formulada para la administración por vía subcutánea, intratecal o IV.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona una célula que incluye una realización de cualquiera de los agentes polinucleotídicos antisentido mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, la célula es una célula de mamífero, opcionalmente, una célula humana.

- 25 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para inhibir la expresión de un gen de la APP en una célula, y el método incluye: (i) preparar una célula que incluya una cantidad eficaz de una realización de cualquiera de los agentes polinucleotídicos antisentido mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, el método también incluye (ii) mantener la célula preparada en (i) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcrito de
30 ARNm de un gen de la APP, inhibiendo así la expresión del gen de la APP en la célula.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para inhibir la expresión de un gen de la APP en un sujeto, y el método incluye la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una realización de cualquiera de los agentes polinucleotídicos antisentido mencionados anteriormente.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada a la presencia de la proteína APP, y el método incluye la administración a un sujeto de una cantidad eficaz de una realización de cualquiera de los agentes polinucleotídicos antisentido mencionados anteriormente o una realización de cualquier composición de la invención mencionada anteriormente para inhibir la expresión del gen de la APP. En determinadas realizaciones, la enfermedad o afección es una o más de las siguientes: angiopatía amiloidea cerebral (CAA), síndrome de Down (SD) y enfermedad de Alzheimer (EA), incluyendo CAA hereditaria, enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano (EOFAD o eFAD), EA de inicio tardío (LOAD), así como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad espinocerebelosa, enfermedad priónica, enfermedad de Lafora, accidente cerebrovascular u otras enfermedades o anomalías neurodegenerativas relacionadas con la APP.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para disminuir un nivel de proteína APP en un sujeto en comparación con un nivel de referencia de proteína APP previo al tratamiento en el sujeto, y el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de una realización de cualquiera de los agentes polinucleotídicos antisentido mencionados anteriormente o una realización de cualquier composición de la invención mencionada anteriormente para disminuir el nivel de expresión del gen de la APP. En determinadas realizaciones, el agente polinucleotídico antisentido se administra al sujeto por vía subcutánea, intratecal o IV.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un agente polinucleotídico antisentido para inhibir la expresión del gen de la APP, y el agente incluye de 10 a 30 nucleótidos contiguos, en donde al menos uno de los nucleótidos contiguos es un nucleótido modificado y en donde la secuencia de nucleótidos del agente tiene aproximadamente un 80 % o aproximadamente un 85 % de complementariedad en toda su longitud a la región equivalente de la secuencia de nucleótidos de SEC ID N.º: 1.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para alterar una característica fisiológica de una enfermedad o afección asociada a la APP en un sujeto en comparación con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada a la APP en el sujeto, y el método incluye la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una realización de cualquiera de los agentes polinucleotídicos antisentido mencionados anteriormente o una realización de cualquier composición de la invención mencionada anteriormente, para alterar la característica fisiológica de la enfermedad o afección de la APP en el sujeto. En algunas realizaciones, el agente polinucleotídico antisentido se administra al sujeto

por vía subcutánea, intratecal o IV. En algunas realizaciones, la característica fisiológica es una o más de las siguientes: nivel de ARNm de la APP o nivel de proteína APP (incluidos los productos de escisión de la APP) en el sujeto, o diferentes formas de la APP (p. ej., APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, etc.), los polipéptidos del fragmento C-terminal (CTF) de la APP (p. ej., α -CTF y/o β -CTF) y/o péptidos MAPT, etc.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS SECUENCIAS

La SEC ID N.º: 1 y SEC ID N.º: 2 (complemento inverso) son ARNm de la proteína precursora amiloidea (APP) de *Homo sapiens* [secuencia de referencia del NCBI: NM_000484.4].

10 La SEC ID N.º: 3 y SEC ID N.º: 4 (complemento inverso) son ARNm previstos de la proteína precursora amiloidea (APP) de *Macaca fascicularis* [secuencia de referencia del NCBI: XM_005548883.3].

La SEC ID N.º: 5 y SEC ID N.º: 6 (complemento inverso) son ARNm predichos de la proteína precursora amiloidea (APP) de *Macaca mulatta* [secuencia de referencia del NCBI: XM_015133068.2].

La SEC ID N.º: 7 y SEC ID N.º: 8 (complemento inverso) son ARNm predichos de la proteína precursora amiloidea (APP) de *Rattus norvegicus* [secuencia de referencia del NCBI: NM_019288.2].

Las SEC ID N.º: 9 a 524, 1779 a 1832 se muestran en la Tabla 1 y son secuencias de cadena sentido.

Las SEC ID N.º: 525 a 1040, 1833 a 1886 se muestran en la Tabla 1 y son secuencias de cadena antisentido.

Las SEC ID N.º: 1041 a 1556 se muestran en la Tabla 2 con modificaciones químicas.

Las SEC ID N.º: 1557 a 1650, 1651 a 1778 se muestran en la Tabla 3. Una molécula de suministro se indica como “GLX-__” en el extremo 3'-terminal o 5'-terminal de cada cadena sentido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención, en parte, incluye agentes de ARNi, por ejemplo, entre otros, agentes de ARNi bicatenario (bc), que son capaces de inhibir la expresión del gen de la proteína precursora amiloidea (APP). La invención, en parte, también incluye composiciones que comprenden

agentes de ARNi de la APP y métodos de uso de las composiciones. Los agentes de ARNi de la APP descritos en el presente documento se pueden unir a compuestos de suministro para el suministro a las células, incluidas células del SNC (p. ej., del cerebro) y hepatocitos. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir al menos un ARN_{bc} de la APP y un compuesto de suministro. En algunas realizaciones de las composiciones y los métodos de la invención, el compuesto de suministro es un compuesto de suministro que contiene GalNAc. Los agentes de ARNi de la APP administrados a las células son capaces de inhibir la expresión del gen de la APP, reduciendo así la actividad en la célula del producto de la proteína APP del gen. Los agentes de ARNi de doble cadena de la invención se pueden utilizar para tratar enfermedades y afecciones asociadas a la APP.

En algunas realizaciones de la invención, reducir la expresión de APP en una célula o sujeto trata una enfermedad o afección asociada con la expresión de APP en la célula o el sujeto, respectivamente. En algunas realizaciones, el ARN_{bc} provoca una disminución del ARN_m del gen de la APP en uno o más de los siguientes: hipocampo, cuerpo estriado, corteza, cerebelo, tálamo, hipotálamo y médula espinal. Los ejemplos no limitantes de enfermedades y afecciones que pueden tratarse reduciendo la actividad de la APP son: angiopatía amiloidea cerebral (CAA), síndrome de Down (SD) y enfermedad de Alzheimer (EA), incluyendo CAA hereditaria, enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano (EOFAD o eFAD), EA de inicio tardío (LOAD), así como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad espinocerebelosa, enfermedad priónica, enfermedad de Lafora, accidente cerebrovascular u otras enfermedades para las que reducir un nivel y actividad de la proteína APP es médicamente beneficioso.

Tal como se utiliza en el presente documento, “G”, “C”, “A” y “U” generalmente representan un nucleótido que contiene guanina, citosina, adenina y uracilo, respectivamente, como base. Sin embargo, se entenderá que el término “ribonucleótido” o “nucleótido” también puede referirse a un nucleótido modificado, como se detalla más adelante, o a una fracción de reemplazo sustituta. El experto en la materia entiende que la guanina, la citosina, la adenina y el uracilo pueden reemplazarse por otras fracciones casi sin alterar las propiedades de emparejamiento de bases de un oligonucleótido que comprende un nucleótido que porta dicha fracción de reemplazo. Por ejemplo, entre otros, un nucleótido que comprende inosina como su base puede emparejarse con nucleótidos que contienen adenina, citosina o uracilo. Por lo tanto, los nucleótidos que contienen uracilo, guanina o adenina pueden reemplazarse en las secuencias de nucleótidos de la invención por un nucleótido que contenga, por ejemplo, inosina. Las secuencias que comprenden dichas fracciones de reemplazo son realizaciones de la invención.

Tal como se utiliza en este documento, "proteína precursora amiloidea", utilizada indistintamente con el término "APP", se refiere al gen natural que codifica una proteína precursora amiloidea a partir de cualquier origen vertebrado o mamífero, incluidos, entre otros, humanos, bovinos, pollos, roedores, ratones, ratas, porcinos, ovinos, primates, monos y conejillos de indias, a menos que se especifique lo contrario. El término también se refiere a fragmentos y variantes de la APP natural que tienen al menos una actividad *in vivo* o *in vitro* de un APP natural. Las secuencias de aminoácidos y codificantes completas de la secuencia de referencia del gen de la APP humana se pueden encontrar, por ejemplo, en la secuencia de referencia del GenBank, n.º de registro NM_000484.4 (SEC ID N.º: 1 y SEC ID N.º:2). Los ortólogos de mamíferos del gen de la APP humana se pueden encontrar, por ejemplo, en GenBank, n.º de registro XM_005548883.3, macaco cangrejero (SEC ID N.º: 3 y SEC ID N.º: 4), GenBank, n.º de registro XM_015133068.2, macaco de la India (SEC ID N.º: 5 y SEC ID N.º: 6), GenBank, n.º de registro NM_019288.2, *Rattus norvegicus* (SEC ID N.º: 7 y SEC ID N.º: 8). Otros ejemplos de secuencias de ARNm de APP están disponibles en bases de datos de acceso público, como GenBank, UniProt, Ensembl y OMIM.

A continuación, se describe cómo preparar y utilizar composiciones que comprenden agentes de ARN monocatenario (ARNmc) y ARNbc de la APP para inhibir la expresión del gen de la APP, así como composiciones y métodos para tratar enfermedades y afecciones causadas o moduladas por la expresión del gen de la APP. El término "ARNi" también se conoce en la técnica y puede denominarse "ARNip".

Como se utiliza en el presente documento, el término "ARNi" se refiere a un agente que comprende ARN y participa en la escisión dirigida de un transcrito de ARN a través de una vía del complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). Como se conoce en la técnica, una región diana de ARNi se refiere a una porción contigua de la secuencia de nucleótidos de una molécula de ARNm formada durante la transcripción de un gen, incluido el ARN mensajero (ARNm) que es un producto del procesamiento del ARN de un producto de transcripción primario. La porción diana de la secuencia será al menos lo suficientemente larga como para servir como sustrato para la escisión dirigida por ARNi en esa porción o cerca de ella. Una secuencia diana puede tener una longitud de 8 a 30 nucleótidos (inclusive), una longitud de 10 a 30 nucleótidos (inclusive), una longitud de 12 a 25 nucleótidos (inclusive), una longitud de 15 a 23 nucleótidos (inclusive), una longitud de 16 a 23 nucleótidos (inclusive) o una longitud de 18 a 23 nucleótidos (inclusive), incluidas todas las longitudes más cortas dentro de cada intervalo establecido. En algunas realizaciones de la invención, una secuencia diana tiene una longitud de 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26 nucleótidos. En una determinada realización, una secuencia diana tiene una longitud de entre 9 y 26 nucleótidos

(inclusive), incluidos todos los subintervalos y números enteros entre ellos. Por ejemplo, aunque no pretende ser limitante, en determinadas realizaciones de la invención, una secuencia diana tiene una longitud de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos, y la secuencia totalmente o al menos casi complementaria a al menos parte de un transcrito de ARN del gen de la APP. Algunos aspectos de la invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agentes de ARNbc de la APP y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones de la invención, un ARNi de la APP, tal como se describe en el presente documento, inhibe la expresión de la proteína APP.

Como se utiliza en el presente documento, un “agente de ARNbc” significa una composición que contiene un ARN o una molécula oligonucleotídica similar al ARN (p. ej., ARN modificado químicamente) que es capaz de degradar o inhibir la traducción de los transcritos de ARN mensajero (ARNm) de un ARNm diana de una manera específica para la secuencia. Aunque no se pretende limitarse a una teoría particular, los agentes de ARNbc de la invención pueden funcionar a través del mecanismo de interferencia de ARN (es decir, inducir la interferencia de ARN a través de la interacción con la maquinaria de la vía de interferencia de ARN [complejo de silenciamiento inducido por ARN o RISC] de células de mamífero) o mediante cualquier mecanismo o vía alternativos. Los métodos para silenciar genes en células de plantas, invertebrados y vertebrados son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Sharp *et al.*, Genes Dev. 2001, 15:485; Bernstein, *et al.*, (2001) Nature 409:363; Nykanen, *et al.*, (2001) Cell 107:309; y Elbashir, *et al.*, (2001) Genes Dev. 15:188), cuya descripción se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad. Los procedimientos de silenciamiento génico conocidos en la técnica se pueden utilizar junto con la descripción proporcionada en el presente documento para inhibir la expresión de la APP.

Los agentes de ARNbc descritos en el presente documento se componen de una cadena sentido y una cadena antisentido, e incluyen, entre otros, los siguientes: ARN de interferencia cortos (ARNip), agentes de ARNi, micro-ARN (miARN), ARN de horquilla corta (ARNhc) y sustratos de la enzima Dicer. La cadena antisentido de los agentes de ARNbc descritos en el presente documento es al menos parcialmente complementaria al ARNm diana. Se entiende en la técnica que se pueden utilizar diferentes longitudes de la estructura de cadena doble del ARNbc para inhibir la expresión del gen diana. Por ejemplo, se sabe que los ARNbc que tienen una estructura bicatenaria de 19, 20, 21, 22 y 23 pares de bases son eficaces para inducir la interferencia por ARN (Elbashir *et al.*, EMBO 2001, 20:6877-6888). También se sabe en la técnica que las estructuras de cadena doble de ARN más cortas o más largas también son eficaces para inducir la interferencia por ARN. En algunas realizaciones, la cadena sentido y la cadena antisentido pueden tener la misma longitud o longitudes diferentes. En algunas realizaciones, cada cadena

tiene no más de 40 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, cada cadena tiene no más de 30 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, cada cadena tiene no más de 25 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, cada cadena tiene no más de 23 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, cada cadena tiene no más de 21 nucleótidos de longitud.

5 En algunas realizaciones, las cadenas sentido y antisentido de los agentes de ARNi pueden tener una longitud de 15 a 49 nucleótidos cada una. En algunas realizaciones, la cadena antisentido tiene independientemente una longitud de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos. En algunas realizaciones, la cadena sentido tiene independientemente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 10 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 o 49 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, la cadena sentido y la cadena antisentido tienen ambas una longitud de 21 nucleótidos. En algunas realizaciones, la cadena sentido es complementaria o casi complementaria a la cadena antisentido, y la región de complementariedad tiene entre 15 y 23 nucleótidos de longitud. En algunas realizaciones, la región de complementariedad tiene una longitud de 19 a 21 nucleótidos. En 15 algunas realizaciones, la región de complementariedad tiene una longitud de 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos. Los ARNbc de la APP en determinadas realizaciones de la invención pueden incluir al menos una cadena de una longitud mínima de 21 nt o pueden tener cadenas dobles más cortas según una de las secuencias establecidas en cualquiera de las Tablas 1 a 3, pero con 1, 2, 3 o 4 nucleótidos menos en uno o ambos extremos 20 también pueden ser efectivos en comparación con los ARNbc establecidos en las Tablas 1 a 3, respectivamente. En algunas realizaciones de la invención, los agentes de ARNbc de la APP pueden tener una secuencia parcial de al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más nucleótidos contiguos de una o más secuencias de las Tablas 1 a 3 y diferir en su capacidad para inhibir la expresión de un gen de la APP en no más del 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o 30 % del nivel de inhibición 25 resultante de un ARNbc que comprende la secuencia completa. Una secuencia sentido, una secuencia antisentido y una cadena doble descritas en las Tablas 1 a 3 se pueden denominar en el presente documento una secuencia “original”, lo que significa que las secuencias descritas en las Tablas 1 a 3 pueden modificarse, acortarse, alargarse, incluir sustituciones, etc., como se establece en el presente documento, y las secuencias resultantes conservan toda o al menos una 30 parte de la eficacia de sus secuencias originales en los métodos y composiciones de la invención. Las cadenas sentido y antisentido incluidas en un ARNbc de la invención se seleccionan independientemente. Tal como se utiliza en el presente documento, el término “seleccionado independientemente” significa que cada uno de dos o más elementos similares puede seleccionarse independientemente de la selección de los otros elementos. Por ejemplo, aunque 35 no pretende ser limitante, al preparar un ARNbc de la invención, uno puede seleccionar los

“elementos” de las dos cadenas a incluir en la cadena doble. Un elemento seleccionado, la secuencia sentido, puede ser la SEC ID N.º: 1041 (que se muestra en la Tabla 2), y el otro elemento seleccionado, la secuencia antisentido, puede ser la SEC ID N.º: 1299, o puede ser la SEC ID N.º: 1299 que está modificada, acortada, alargada y/o incluye 1, 2 o 3 sustituciones en comparación con la secuencia original SEC ID N.º: 1299. Se entenderá que una cadena doble de la invención no necesita incluir secuencias sentido y antisentido que se muestran como emparejadas en cadenas dobles en las Tablas 1 a 3. Cada secuencia de cadena sentido y antisentido en las tablas es seguida inmediatamente por su SEC ID N.º.

Determinadas realizaciones de las composiciones y los métodos de la invención comprenden un ARN monocatenario en una composición y/o administrado a un sujeto. Por ejemplo, una cadena antisentido como una de las que se enumeran en cualquiera de las Tablas 1 a 3 puede ser una composición o estar en una composición administrada a un sujeto para reducir la actividad del polipéptido APP y/o la expresión del gen de la APP en el sujeto. La Tabla 1 muestra ciertas secuencias bases de elongación de la cadena antisentido y de la cadena sentido del agente de ARNbc de la APP. La molécula monocatenaria antisentido que se pueden incluir en determinadas composiciones y/o administrar en determinados métodos de la invención se denomina en el presente documento “agente monocatenario antisentido” o “agente polinucleotídico antisentido”. Las moléculas monocatenarias sentido que se pueden incluir en determinadas composiciones y/o administrar en determinados métodos de la invención se denominan en el presente documento “agente monocatenario sentido” o “agente polinucleotídico sentido”. El término “secuencia base” se utiliza en el presente documento en referencia a una secuencia de polinucleótidos sin modificaciones químicas o compuestos de suministro. Por ejemplo, la cadena sentido UUCCUGACAAGUGCAAUUCA (SEC ID N.º: 15) que se muestra en la Tabla 1 es la secuencia base de la SEC ID N.º: 1047 en la Tabla 2 y de la SEC ID N.º: 1557 en la Tabla 3, y la SEC ID N.º: 1047 y la SEC ID N.º: 1557 se muestran con sus modificaciones químicas y un compuesto de suministro. Se pueden asignar identificadores a las secuencias descritas en el presente documento. Por ejemplo, una secuencia monocatenaria sentido puede identificarse como “cadena sentido SS n.º”; una secuencia monocatenaria antisentido puede identificarse como “cadena antisentido AS n.º” y una cadena doble que incluye una cadena de sentido y una cadena antisentido puede identificarse como “cadena doble AD n.º/AV n.º”.

La Tabla 1 incluye cadenas sentido y antisentido, y proporciona el número de identificación de las cadenas dobles formadas a partir de la cadena sentido y antisentido en la misma línea en la Tabla 1. En determinadas realizaciones de la invención, una secuencia antisentido incluye la nucleobase U o la nucleobase A en la posición 1 de la secuencia antisentido. En determinadas

realizaciones de la invención, una secuencia antisentido incluye la nucleobase U en la posición 1 de la secuencia antisentido. Como se usa en el presente documento, el término “posición complementaria” en una cadena sentido y antisentido son las posiciones en cada cadena que se “emparejan” cuando ambas cadenas forman cadenas dobles. Por ejemplo, en una cadena sentido de 21 nucleobases y una cadena antisentido de 21 nucleobases, la nucleobase en la posición 1 de la cadena sentido y la posición 21 de la cadena antisentido están en “posiciones complementarias”. En otro ejemplo no limitante, en una cadena sentido de 23 nucleobases y una cadena antisentido de 23 nucleobases, la nucleobase 2 de la cadena sentido y la posición 22 de la cadena antisentido están en posiciones complementarias. En otro ejemplo no limitante, en una cadena sentido de 18 nucleobases y una cadena antisentido de 18 nucleobases, la nucleobase en la posición 1 de la cadena sentido y la nucleobase 18 de la cadena antisentido están en posiciones complementarias, y la nucleobase 4 de la cadena sentido y la nucleobase 15 de la cadena antisentido están en posiciones complementarias. Un experto en la técnica entenderá cómo identificar las posiciones complementarias en las cadenas sentido y antisentido que son o serán cadenas dobles y cadenas emparejadas.

La última columna de la Tabla 1 indica una cadena doble AV n.º para una cadena doble que incluye las secuencias sentido y antisentido en la misma fila de la tabla. Por ejemplo, la Tabla 1 describe la cadena doble designada cadena doble AV n.º AV00622.um, que incluye la cadena sentido SEC ID N.º: 9 y la cadena antisentido SEC ID N.º: 525. De este modo, cada fila de la Tabla 1 identifica una cadena doble de la invención, cada una de las cuales comprende las secuencias sentido y antisentido que se muestran en la misma fila, y el identificador asignado para cada cadena doble se muestra en la primera columna de la fila.

En algunas realizaciones de los métodos de la invención, se administra a un sujeto un agente de ARNi que comprende una secuencia de polinucleótidos que se muestra en cualquiera de las Tablas 1 a 3. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNi administrado a un sujeto comprende una cadena doble que comprende al menos una de las secuencias bases establecidas en la Tabla 1, incluidas 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 modificaciones de secuencia. En algunas realizaciones de los métodos de la invención, un agente de ARNi que comprende una secuencia de polinucleótidos que se muestra en cualquiera de las Tablas 1 a 3 se une a una molécula de suministro, un ejemplo no limitante de la cual es un compuesto de suministro que comprende un compuesto GalNAc o un compuesto GLS-15*.

Tabla 1: Secuencias de cadena antisentido y cadena sentido del agente de ARNi de la APP sin modificar. Todas las secuencias se muestran en dirección 5' a 3'. Cadena doble AV n.º es el número asignado a la cadena doble de las dos cadenas en la misma fila de la tabla.

Cadena doble AV n.º	Cadena sentido	SEC ID N.º	Cadena antisentido	SEC ID N.º	Posición en NM_000484.4
AV00622.um	CUACCCUGAACUGCAGAUCAA	9	UUGAUCUGCAGUUCAGGGUAG	525	378-398
AV00623.um	CUGAACUGCAGAUACCAAUA	10	UAUUGGUGAUCUGCAGUUCAG	526	383-403
AV00624.um	CAGAUACCAAUGUGGUAGAA	11	UUCUACCACAUUGGUGAUCUG	527	391-411
AV00625.um	CAUCCCCACUUUGUGAUUCCA	12	UGGAAUCACAAAGUGGGGAUG	528	472-492
AV00626.um	UGCUUAGUUGGUGAGUUUGUA	13	UACAAACUCACCAACUAAGCA	529	499-519
AV00627.um	GUUCCUGACAAGUGCAAAUUA	14	UAAUUUGCACUUGUCAGGAAC	530	535-555
AV00628.um	UUCCUGACAAGUGCAAAUUCA	15	UGAAUUUGCACUUGUCAGGAA	531	536-556
AV00629.um	UCCUGACAAGUGCAAAUUCUA	16	UAGAAUUUGCACUUGUCAGGA	532	537-557
AV00630.um	CUGACAAGUGCAAAUUCUUA	17	UUAAGAAUUUGCACUUGUCAG	533	539-559
AV00631.um	ACAAGUGCAAAUUCUACACA	18	UGUGUAAGAAUUUGCACUUGU	534	542-562
AV00632.um	CCAGGAGAGGAUGGAUGUUUA	19	UAAACAUCCAUCCUCUCCUGG	535	561-581
AV00633.um	GUUCCGAGGGGUAGAGUUUGA	20	UCAAACUCUACCCCUCGGAAC	536	684-704

AV00634.um	AGAAAGUGACAAUGUGGAUUA	21	UAAUCCACAUUGUCACUUUCU	537	723-743
AV00635.um	GAAAGUGACAAUGUGGAUUCA	22	UGAAUCCACAUUGUCACUUUC	538	724-744
AV00636.um	AAAGUGACAAUGUGGAUUCUA	23	UAGAAUCCACAUUGUCACUUU	539	725-745
AV00637.um	GGGAGUGAAGACAAAGUAGUA	24	UACUACUUUGUCUUCACUCCC	540	808-828
AV00638.um	GGAGUGAAGACAAAGUAGUAA	25	UUACUACUUUGUCUUCACUCC	541	809-829
AV00639.um	GAGUGAAGACAAAGUAGUAGA	26	UCUACUACUUUGUCUUCACUC	542	810-830
AV00640.um	AGUGAAGACAAAGUAGUAGAA	27	UUCUACUACUUUGUCUUCACU	543	811-831
AV00641.um	GUGAAGACAAAGUAGUAGAAA	28	UUUCUACUACUUUGUCUUCAC	544	812-832
AV00642.um	UGAAGACAAAGUAGUAGAAGA	29	UCUUCUACUACUUUGUCUUCA	545	813-833
AV00643.um	GAAGACAAAGUAGUAGAAGUA	30	UACUUCUACUACUUUGUCUUC	546	814-834
AV00644.um	GACAAAGUAGUAGAAGUAGCA	31	UGCUACUUCUACUACUUUGUC	547	817-837
AV00645.um	GAAGAAGCCGAUGAUGACGAA	32	UUCGUCAUCAUCGGCUUCUUC	548	868-888
AV00646.um	CCUGAUGCCGUUGACAAGUAA	33	UUACUUGUCAACGGCAUCAGG	549	1264-1284
AV00647.um	GUCCCAGGUCAUGAGAGAAUA	34	UAUUCUCUCAUGACCUGGGAC	550	1368-1388
AV00648.um	CAAGCAAAGAACUUGCCUAAA	35	UUUAGGCAAGUUCUUUGCUUG	551	1405-1425

AV00649.um	AAGCAAAGAACUUGCCUAAAA	36	UUUUAGGCAAGUUCUUUGCUU	552	1406-1426
AV00650.um	AGCAAAGAACUUGCCUAAAGA	37	UCUUUAGGCAAGUUCUUUGCU	553	1407-1427
AV00651.um	CUUGCCUAAAGCUGAUAAGAA	38	UUCUUAUCAGCUUUAGGCAAG	554	1416-1436
AV00652.um	UUGCCUAAAGCUGAUAAGAAA	39	UUUCUUAUCAGCUUUAGGCAA	555	1417-1437
AV00653.um	GCUGAUAAGAAGGCAGUUAUA	40	UAUAACUGCCUUCUUAUCAGC	556	1426-1446
AV00654.um	CUGAUAAGAAGGCAGUUAUCA	41	UGAUAACUGCCUUCUUAUCAG	557	1427-1447
AV00655.um	UGAUAAGAAGGCAGUUAUCCA	42	UGGAUAACUGCCUUCUUAUCA	558	1428-1448
AV00656.um	GAAGGCAGUUAUCCAGCAUUA	43	UAAUGCUGGAUAACUGCCUUC	559	1434-1454
AV00657.um	CAGGAGAAAGUGGAAUCUUUA	44	UAAAGAUUCCACUUUCUCCUG	560	1456-1476
AV00658.um	GGAGAAAGUGGAAUCUUUGGA	45	UCCAAAGAUUCCACUUUCUCC	561	1458-1478
AV00659.um	GAAAGUGGAAUCUUUGGAACA	46	UGUUCCAAAGAUUCCACUUUC	562	1461-1481
AV00660.um	AAAGUGGAAUCUUUGGAACAA	47	UUGUUCCAAAGAUUCCACUUU	563	1462-1482
AV00661.um	GUGGAAUCUUUGGAACAGGAA	48	UUCCUGUUCCAAAGAUUCCAC	564	1465-1485
AV00662.um	GAGUGGAAGCCAUGCUCAAUA	49	UAUUGAGCAUGGCUUCCACUC	565	1529-1549
AV00663.um	GCCUCGUCACGUGUUCAAUAA	50	UUAUUGAACACGUGACGAGGC	566	1608-1628

AV00664.um	CCUCGUCACGUGUCAAUAUA	51	UAUAUUGAACACGUGACGAGG	567	1609-1629
AV00665.um	UCGUCACGUGUCAAUAUGCA	52	UGCAUAUUGAACACGUGACGA	568	1611-1631
AV00666.um	CGUCACGUGUCAAUAUGCUA	53	UAGCAUAUUGAACACGUGACG	569	1612-1632
AV00667.um	CUAAAGCAUUUCGAGCAUGUA	54	UACAUGCUCGAAAUGCUUUAG	570	1675-1695
AV00668.um	ACACACCUCCGUGUGAUUUAA	55	UUAAAUCACACGGAGGUGUGU	571	1744-1764
AV00669.um	GGAGAUUCAGGAUGAAGUUGA	56	UCAACUUCAUCCUGAAUCUCC	572	1818-1838
AV00670.um	GAGAUUCAGGAUGAAGUUGAA	57	UUCAACUUCAUCCUGAAUCUC	573	1819-1839
AV00671.um	AGAUUCAGGAUGAAGUUGAUA	58	UAUCAACUUCAUCCUGAAUCU	574	1820-1840
AV00672.um	GAUUCAGGAUGAAGUUGAUGA	59	UCAUCAACUUCAUCCUGAAUC	575	1821-1841
AV00673.um	AUUCAGGAUGAAGUUGAUGAA	60	UUCAUCAACUUCAUCCUGAAU	576	1822-1842
AV00674.um	AGUUGAUGAGCUGCUUCAGAA	61	UUCUGAAGCAGCUCAUCAACU	577	1833-1853
AV00675.um	AGAGCAAAACUAUUCAGAUGA	62	UCAUCUGAAUAGUUUUGCUCU	578	1854-1874
AV00676.um	AGCAAAACUAUUCAGAUGACA	63	UGUCAUCUGAAUAGUUUUGCU	579	1856-1876
AV00677.um	AACUAUUCAGAUGACGUCUUA	64	UAAGACGUCAUCUGAAUAGUU	580	1861-1881
AV00678.um	GUCUUGGCCAACAUGAUUAGA	65	UCUAAUCAUGUUGGCCAAGAC	581	1876-1896

AV00679.um	UCUUGGCCAACAUGAUUAGUA	66	UACUAAUCAUGUUGGCCAAGA	582	1877-1897
AV00680.um	CUUGGCCAACAUGAUUAGUGA	67	UCACUAAUCAUGUUGGCCAAG	583	1878-1898
AV00681.um	AACAUGAUUAGUGAACCAAGA	68	UCUUGGUUCACUAAUCAUGUU	584	1885-1905
AV00682.um	UAGUGAACCAAGGAUCAGUUA	69	U AACUGAUCCUUGGUUCACUA	585	1893-1913
AV00683.um	GUGAACCAAGGAUCAGUUACA	70	UGU AACUGAUCCUUGGUUCAC	586	1895-1915
AV00684.um	ACCAAGGAUCAGUUACGGAAA	71	UUUCCGUAACUGAUCCUUGGU	587	1899-1919
AV00685.um	CCAAGGAUCAGUUACGGAAAA	72	UUUCCGUAACUGAUCCUUGG	588	1900-1920
AV00686.um	CAUCUUUGACCGAAACGAAAA	73	UUUUCGUUUCGGUCAAGAUG	589	1934-1954
AV00687.um	AUCUUUGACCGAAACGAAAA	74	UUUUUCGUUUCGGUCAAGAU	590	1935-1955
AV00688.um	CCAGCCAACACAGAAAACGAA	75	UUCGUUUUCUGUGUUGGCUGG	591	2038-2058
AV00689.um	CAGCCAACACAGAAAACGAAA	76	UUUCGUUUUCUGUGUUGGCUG	592	2039-2059
AV00690.um	CAGGUUCUGGGUUGACAAUA	77	UAUUUGUCAACCCAGAACCUG	593	2111-2131
AV00691.um	UUCUGGGUUGACAAUAUCAA	78	UUGAU AUUUGUCAACCCAGAA	594	2115-2135
AV00692.um	CGGAGGAGAUUCUGAAGUGA	79	UCACUUCAGAGAUCCUCCG	595	2138-2158
AV00693.um	GGAGGAGAUUCUGAAGUGAA	80	UUCACUUCAGAGAUCCUCC	596	2139-2159

AV00694.um	AUCACCUUGGUGAUGCUGAAA	81	UUUCAGCAUCACCAAGGUGAU	597	2302-2322
AV00695.um	ACAUCCAUUCAUCAUGGUGUA	82	UACACCAUGAUGAAUGGAUGU	598	2335-2355
AV00696.um	GAAAAUCCAACCUACAAGUUA	83	UAACUUGUAGGUUGGAUUUUC	599	2422-2442
AV00697.um	AAGUUCUUUGAGCAGAUGCAA	84	UUGCAUCUGCUCAAAGAACUU	600	2437-2457
AV00698.um	UUUGAGCAGAUGCAGAACUAA	85	UUAGUUCUGCAUCUGCUCAA	601	2443-2463
AV00699.um	CCACAGCAGCCUCUGAAGUUA	86	UAACUUCAGAGGCUGCUGUGG	602	2471-2491
AV00700.um	ACAGCAGCCUCUGAAGUUGGA	87	UCCAACUUCAGAGGCUGCUGU	603	2473-2493
AV00701.um	GUUGGACAGCAAAACCAUUGA	88	UCAAUGGUUUUGCUGUCCAAC	604	2488-2508
AV00702.um	GACAGCAAAACCAUUGCUUCA	89	UGAAGCAAUGGUUUUGCUGUC	605	2492-2512
AV00703.um	AGCAAAACCAUUGCUUCACUA	90	UAGUGAAGCAAUGGUUUUGCU	606	2495-2515
AV00704.um	CAUCGGUGUCCAUUUAUAGAA	91	UUCUAUAAAUGGACACCGAUG	607	2518-2538
AV00705.um	CGGUGUCCAUUUAUAGAAUAA	92	UUAUUCUAUAAAUGGACACCG	608	2521-2541
AV00706.um	UUUUAUGAUUUACUCAUUUAUA	93	UAUAAUGAGUAAAUCAUAAAA	609	2562-2582
AV00707.um	UUACUCAUUAUCGCCUUUUGA	94	UCAAAAGGCGAUAAUGAGUAA	610	2571-2591
AV00708.um	UUUGACAGCUGUGCUGUAACA	95	UGUUACAGCACAGCUGUCAA	611	2587-2607

AV00709.um	GACAGCUGUGCUGUAACACAA	96	UUGUGUUACAGCACAGCUGUC	612	2590-2610
AV00710.um	GCUGUGCUGUAACACAAGUAA	97	UUACUUGUGUUACAGCACAGC	613	2594-2614
AV00711.um	CAAGUAGAUGCCUGAACUUGA	98	UCAAGUUCAGGCAUCUACUUG	614	2608-2628
AV00712.um	GAUGCCUGAACUUGAAUUAAA	99	UUUAAUUCAAGUUCAGGCAUC	615	2614-2634
AV00713.um	UACUACAUAUUAUAAUGGGUUA	100	UAACCCAUUAAUAAUGUAGUA	616	2682-2702
AV00714.um	ACAUUAUUAUAAUGGGUUUUGUA	101	UACAAAACCCAUUAAUAAUGU	617	2686-2706
AV00715.um	UGUAAAGAAUUUAGCUGUAUA	102	UAUACAGCUAAAUUCUUUACA	618	2710-2730
AV00716.um	GUAAAGAAUUUAGCUGUAUCA	103	UGAUACAGCUAAAUUCUUUAC	619	2711-2731
AV00717.um	UAAAGAAUUUAGCUGUAUCAAA	104	UUGAUACAGCUAAAUUCUUUA	620	2712-2732
AV00718.um	AAGAAUUUAGCUGUAUCAAAA	105	UUUUGAUACAGCUAAAUUCUU	621	2714-2734
AV00719.um	AGAAUUUAGCUGUAUCAAAACA	106	UGUUUGAUACAGCUAAAUUCU	622	2715-2735
AV00720.um	GAAUUUAGCUGUAUCAAAACUA	107	UAGUUUGAUACAGCUAAAUUC	623	2716-2736
AV00721.um	UUAGCUGUAUCAAAACUAGUGA	108	UCACUAGUUUGAUACAGCUAA	624	2720-2740
AV00722.um	AAACUAGUGCAUGAAUAGAUA	109	UAUCUAUUCAUGCACUAGUUU	625	2731-2751
AV00723.um	AACUAGUGCAUGAAUAGAUUA	110	UAAUCUAUUCAUGCACUAGUU	626	2732-2752

AV00724.um	ACUAGUGCAUGAAUAGAUUCA	111	UGAAUCUAUUCAUGCACUAGU	627	2733-2753
AV00725.um	GUGCAUGAAUAGAUUCUCUCA	112	UGAGAGAAUCUAUUCAUGCAC	628	2737-2757
AV00726.um	UGAAUAGAUUCUCUCCUGAUA	113	UAUCAGGAGAGAAUCUAUUCA	629	2742-2762
AV00727.um	AAUAGAUUCUCUCCUGAUUAA	114	UUAUUCAGGAGAGAAUCUAUU	630	2744-2764
AV00728.um	AUAGAUUCUCUCCUGAUUAUA	115	UAUAAUCAGGAGAGAAUCUAU	631	2745-2765
AV00729.um	UAGAUUCUCUCCUGAUUAUUA	116	UAAUAAUCAGGAGAGAAUCUA	632	2746-2766
AV00730.um	UUCUCUCCUGAUUAUUUAUCA	117	UGAUAAAUAUUCAGGAGAGAA	633	2750-2770
AV00731.um	AGCCAGUUGUAUAUUAUUCUA	118	UAGAAUAAUAUACAACUGGCU	634	2782-2802
AV00799.um	GCGCCAUGUCCCAAAGUUUAU	119	AUAAACUUUGGGACAUGGCGC	635	1178-1198
AV00800.um	UUGCCCGAGAUCUGUUAUAAU	120	AUUUAACAGGAUCUCGGGCAA	636	1220-1240
AV00801.um	CUUCCCGUGAAUGGAGAGUUU	121	AAACUCUCCAUCACGGGAAG	637	1969-1989
AV00802.um	CAGGAUAUGAAGUUCAUCAUU	122	AAUGAUGAACUUCAUAUCCUG	638	2186-2206
AV00803.um	CAGUACACAUCCAUCUCAU	123	AUGAUGAAUGGAUGUGUACUG	639	2329-2349
AV04826.um	CAAGUCUACCCUGAACUGCAA	124	UUGCAGUUCAGGGUAGACUUG	640	373-393
AV04827.um	GGAACUGCAGAUACCAAUGA	125	UCAUUGGUGAUCUGCAGUUCC	641	384-404

AV04828.um	CAACUGCAGAUCCAAUGUA	126	UACAUUGGUGAUCUGCAGUUG	642	385-405
AV04829.um	CCAGAUCCAAUGUGGUAGA	127	UCUACCACAUUGGUGAUCUGG	643	390-410
AV04830.um	GGAUCACCAAUGUGGUAGAAA	128	UUUCUACCACAUUGGUGAUCC	644	392-412
AV04831.um	CAUCACCAAUGUGGUAGAAGA	129	UCUUCUACCACAUUGGUGAUG	645	393-413
AV04832.um	GCAUCCAGAACUGGUGCAAGA	130	UCUUGCACCAGUUCUGGAUGC	646	428-448
AV04833.um	GUGCUUAGUUGGUGAGUUUGA	131	UCAAACUCACCAACUAAGCAC	647	498-518
AV04834.um	GUUAGUUGGUGAGUUUGUAAA	132	UUUACAAACUCACCAACUAAC	648	501-521
AV04835.um	GAGUGAUGCCCUUCUCGUUCA	133	UGAACGAGAAGGGCAUCACUC	649	519-539
AV04836.um	GGUGAUGCCCUUCUCGUUCCA	134	UGGAACGAGAAGGGCAUCACC	650	520-540
AV04837.um	GGACAAGUGCAAAUUCUUACA	135	UGUAAGAAUUUGCACUUGUCC	651	540-560
AV04838.um	CACAAGUGCAAAUUCUUACAA	136	UUGUAAGAAUUUGCACUUGUG	652	541-561
AV04839.um	GAAGUGCAAAUUCUUACACCA	137	UGGUGUAAGAAUUUGCACUUC	653	543-563
AV04840.um	GAGUGCAAAUUCUUACACCAA	138	UUGGUGUAAGAAUUUGCACUC	654	544-564
AV04841.um	CAGUACCAACUUGCAUGACUA	139	UAGUCAUGCAAGUUGGUACUG	655	633-653
AV04842.um	GGUACCAACUUGCAUGACUAA	140	UUAGUCAUGCAAGUUGGUACC	656	634-654

AV04843.um	CUACCAACUUGCAUGACUACA	141	UGUAGUCAUGCAAGUUGGUAG	657	635-655
AV04844.um	GUGCAUGACUACGGCAUGUUA	142	UAACAUGCCGUAGUCAUGCAC	658	643-663
AV04845.um	GAGAGUUUGUGUGUUGCCCAA	143	UUGGGCAACACACAAACUCUC	659	695-715
AV04846.um	GGAAGAAAGUGACAAUGUGGA	144	UCCACAUUGUCACUUUCUUC	660	720-740
AV04847.um	CAAGAAAGUGACAAUGUGGAA	145	UUCCACAUUGUCACUUUCUUG	661	721-741
AV04848.um	GAGUGACAAUGUGGAUUCUGA	146	UCAGAAUCCACAUUGUCACUC	662	726-746
AV04849.um	CUGACAAUGUGGAUUCUGCUA	147	UAGCAGAAUCCACAUUGUCAG	663	728-748
AV04850.um	GGAUGGGAGUGAAGACAAAGA	148	UCUUUGUCUUCACUCCCAUCC	664	804-824
AV04851.um	CAUGGGAGUGAAGACAAAGUA	149	UACUUUGUCUUCACUCCCAUG	665	805-825
AV04852.um	CAAGCCGAUGAUGACGAGGAA	150	UUCCUCGUCAUCAUCGGCUUG	666	871-891
AV04853.um	CAGGAUGGUGAUGAGGUAGAA	151	UUCUACCUCAUCACCAUCCUG	667	895-915
AV04854.um	GGUGGAAGAGGUGGUUCGAGA	152	UCUCGAACCACCUCUCCACC	668	996-1016
AV04855.um	CCCCAUUUCAGAAAGCCAAA	153	UUUGGCUUUCUGGAAAUGGGG	669	1315-1335
AV04856.um	CGUCAUGAGAGAAUGGGAAGA	154	UCUUCCCAUUCUCUCAUGACG	670	1374-1394
AV04857.um	CCAAAGAACUUGCCUAAAGCA	155	UGCUIUAGGCAAGUUCUUUGG	671	1408-1428

AV04858.um	GAGAACUUGCCUAAAGCUGAA	156	UUCAGCUUUAGGCAAGUUCUC	672	1411-1431
AV04859.um	GCUUGCCUAAAGCUGAUAAGA	157	UCUUAUCAGCUUUAGGCAAGC	673	1415-1435
AV04860.um	GAAGCUGAUAAGAAGGCAGUA	158	UACUGCCUUCUUAUCAGCUUC	674	1423-1443
AV04861.um	GAGCUGAUAAGAAGGCAGUUA	159	UACUGCCUUCUUAUCAGCUC	675	1424-1444
AV04862.um	GGCUGAUAAGAAGGCAGUUA	160	UUAACUGCCUUCUUAUCAGCC	676	1425-1445
AV04863.um	GAGAAGGCAGUUAUCCAGCAA	161	UUGCUGGAUAACUGCCUUCUC	677	1432-1452
AV04864.um	GGGAGAAAGUGGAAUCUUUGA	162	UCAAAGAUUCCACUUUCUCCC	678	1457-1477
AV04865.um	CAGAAAGUGGAAUCUUUGGAA	163	UUCCAAAGAUUCCACUUUCUG	679	1459-1479
AV04866.um	GGAAAGUGGAAUCUUUGGAAA	164	UUUCCAAAGAUUCCACUUUCC	680	1460-1480
AV04867.um	GUAUGAGCGCAUGAAUCAGUA	165	UACUGAUUCAUGCGCUCAUAC	681	1761-1781
AV04868.um	CUCUCUCUCCCUGCUCUACAA	166	UUGUAGAGCAGGGAGAGAGAG	682	1779-1799
AV04869.um	CAGGAGAUUCAGGAUGAAGUA	167	UACUUCAUCCUGAAUCUCCUG	683	1816-1836
AV04870.um	GAGGAUGAAGUUGAUGAGCUA	168	UAGCUCAUCAACUUCAUCCUC	684	1825-1845
AV04871.um	GGCUGCUUCAGAAAGAGCAAA	169	UUUGCUCUUUCUGAAGCAGCC	685	1841-1861
AV04872.um	GAGAAAGAGCAAAACUAUUCA	170	UGAAUAGUUUUGCUCUUUCUC	686	1849-1869

AV04873.um	GAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	171	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUC	687	1852-1872
AV04874.um	GAGAGCAAAACUAUUCAGAU	172	UAUCUGAAUAGUUUUGCUCUC	688	1853-1873
AV04875.um	GGAUGACGUCUUGGCCAACAA	173	UUGUUGGCCAAGACGUCAUCC	689	1869-1889
AV04876.um	GUGGCCAACAUUAUAGUGAA	174	UUCACUAAUCAUGUUGGCCAC	690	1879-1899
AV04877.um	CGCCAACAUGAUUAGUGAACA	175	UGUUCACUAAUCAUGUUGGCG	691	1881-1901
AV04878.um	CCCAACAUGAUUAGUGAACCA	176	UGGUUCACUAAUCAUGUUGGG	692	1882-1902
AV04879.um	GUAGUGAACCAAGGAUCAGUA	177	UACUGAUCCUUGGUUCACUAC	693	1892-1912
AV04880.um	GGUGAACCAAGGAUCAGUUAA	178	UUAACUGAUCCUUGGUUCACC	694	1894-1914
AV04881.um	GGAACCAAGGAUCAGUUACGA	179	UCGUAACUGAUCCUUGGUUCC	695	1896-1916
AV04882.um	GAAGGAUCAGUUACGGAAACA	180	UGUUUCCGUAACUGAUCCUUC	696	1901-1921
AV04883.um	GAGGAUCAGUUACGGAAACGA	181	UCGUUCCGUAACUGAUCCUC	697	1902-1922
AV04884.um	CGAUCAGUUACGGAAACGAUA	182	UAUCGUUCCGUAACUGAUCG	698	1904-1924
AV04885.um	GCAUCUUUGACCGAAACGAAA	183	UUUCGUUUCGGUCAAGAUGC	699	1933-1953
AV04886.um	GCUUUGACCGAAACGAAAACA	184	UGUUUUCGUUUCGGUCAAGC	700	1936-1956
AV04887.um	GGAGUUCAGCCUGGACGAUCA	185	UGAUCGUCCAGGCUGAACUCC	701	1983-2003

AV04888.um	GGCCAACACAGAAAACGAAGA	186	UCUUCGUUUUCUGUGUUGGCC	702	2040-2060
AV04889.um	GGGUUCUGGGUUGACAAAUAA	187	UUAUUUGUCAACCCAGAACCC	703	2112-2132
AV04890.um	GCUGGGUUGACAAAUAUCAAA	188	UUUGAUUUUGUCAACCCAGC	704	2116-2136
AV04891.um	GUGGGUUGACAAAUAUCAAGA	189	UCUUGAUUUUGUCAACCCAC	705	2117-2137
AV04892.um	CAGGAGAUCUCUGAAGUGAAA	190	UUUCACUUCAGAGAUCCUG	706	2140-2160
AV04893.um	CGAGAUCUCUGAAGUGAAGAA	191	UUCUUCACUUCAGAGAUUCG	707	2142-2162
AV04894.um	CACAGUGAUCGUCAUCACCUA	192	UAGGUGAUGACGAUCACUGUG	708	2289-2309
AV04895.um	GGUGAUCGUCAUCACCUUGGA	193	UCCAAGGUGAUGACGAUCACC	709	2292-2312
AV04896.um	GUCGUCAUCACCUUGGUGAUA	194	UAUCACCAAGGUGAUGACGAC	710	2296-2316
AV04897.um	GCGUCAUCACCUUGGUGAUGA	195	UCAUCACCAAGGUGAUGACGC	711	2297-2317
AV04898.um	GACCUUGGUGAUGCUGAAGAA	196	UUCUUCAGCAUCACCAAGGUC	712	2304-2324
AV04899.um	GUUCAUCAUGGUGUGGUGGAA	197	UUCCACCACACCAUGAUGAAC	713	2341-2361
AV04900.um	GGAAAUCCAACCUACAAGUA	198	UACUUGUAGGUUGGAUUUCC	714	2421-2441
AV04901.um	GAAAUCCAACCUACAAGUUCA	199	UGAACUUGUAGGUUGGAUUUC	715	2423-2443
AV04902.um	GAAUCCAACCUACAAGUUCUA	200	UAGAACUUGUAGGUUGGAUUC	716	2424-2444

AV04903.um	GCCAACCUACAAGUUCUUUGA	201	UCAAAGAACUUGUAGGUUGGC	717	2427-2447
AV04904.um	GCAACCUACAAGUUCUUUGAA	202	UUCAAAGAACUUGUAGGUUGC	718	2428-2448
AV04905.um	GACCUACAAGUUCUUUGAGCA	203	UGCUCAAAGAACUUGUAGGUC	719	2430-2450
AV04906.um	GCAAGUUCUUUGAGCAGAUGA	204	UCAUCUGCUCAAAGAACUUGC	720	2435-2455
AV04907.um	CCCUCUGAAGUUGGACAGCAA	205	UUGCUGUCCAACUUCAGAGGG	721	2479-2499
AV04908.um	GGUUGGACAGCAAAACCAUUA	206	UAAUGGUUUUGCUGUCCAACC	722	2487-2507
AV04909.um	GAGCAAAACCAUUGCUUCACA	207	UGUGAAGCAAUGGUUUUGCUC	723	2494-2514
AV04910.um	GAAACCAUUGCUUCACUACCA	208	UGGUAGUGAAGCAAUGGUUUC	724	2498-2518
AV04911.um	GCCCAUCGGUGUCCAUUUAUA	209	UAUAAAUGGACACCGAUGGGC	725	2515-2535
AV04912.um	GCAUCGGUGUCCAUUUAUAGA	210	UCUAUAAAUGGACACCGAUGC	726	2517-2537
AV04913.um	GCGGUGUCCAUUUAUAGAAUA	211	UAUUCUAUAAAUGGACACCGC	727	2520-2540
AV04914.um	GCGUUUUAUGAUUUACUCAUA	212	UAUGAGUAAAUCAUAAAACGC	728	2559-2579
AV04915.um	GGUUUUAUGAUUUACUCAUUA	213	UAAUGAGUAAAUCAUAAAACC	729	2560-2580
AV04916.um	CUUUUAUGAUUUACUCAUUA	214	UUAAUGAGUAAAUCAUAAAAG	730	2561-2581
AV04917.um	GUAUGAUUUACUCAUUAUCGA	215	UCGAUAAUGAGUAAAUCAUAC	731	2564-2584

AV04918.um	GGAUUUACUCAUUAUCGCCUA	216	UAGGCGAUAAUGAGUAAAUCC	732	2567-2587
AV04919.um	GUUACUCAUUAUCGCCUUUUA	217	UAAAAGGCGAUAAUGAGUAAC	733	2570-2590
AV04920.um	GACUCAUUAUCGCCUUUUGAA	218	UUCAAAAGGCGAUAAUGAGUC	734	2572-2592
AV04921.um	GCUCAUUAUCGCCUUUUGACA	219	UGUCAAAAGGCGAUAAUGAGC	735	2573-2593
AV04922.um	GUCAUUAUCGCCUUUUGACAA	220	UUGUCAAAAGGCGAUAAUGAC	736	2574-2594
AV04923.um	GUUAUCGCCUUUUGACAGCUA	221	UAGCUGUCAAAAGGCGAUAAAC	737	2577-2597
AV04924.um	GUUUUGACAGCUGUGCUGUAA	222	UUACAGCACAGCUGUCAAAAC	738	2585-2605
AV04925.um	GUUUGACAGCUGUGCUGUAAA	223	UUUACAGCACAGCUGUCAAAAC	739	2586-2606
AV04926.um	CUGCUGUAACACAAGUAGAUA	224	UAUCUACUUGUGUUACAGCAG	740	2597-2617
AV04927.um	GGCUGUAACACAAGUAGAUGA	225	UCAUCUACUUGUGUUACAGCC	741	2598-2618
AV04928.um	CCUGUAACACAAGUAGAUGCA	226	UGCAUCUACUUGUGUUACAGG	742	2599-2619
AV04929.um	GGUAACACAAGUAGAUGCCUA	227	UAGGCAUCUACUUGUGUUACC	743	2601-2621
AV04930.um	GACACAAGUAGAUGCCUGAAA	228	UUUCAGGCAUCUACUUGUGUC	744	2604-2624
AV04931.um	GCACAAGUAGAUGCCUGAACA	229	UGUUCAGGCAUCUACUUGUGC	745	2605-2625
AV04932.um	GUGCCUGAACUUGAAUUAUA	230	UAUUAUUAAGUUCAGGCAC	746	2615-2635

AV04933.um	GGCCUGAACUUGAAUUAUUAUCA	231	UGAUUAAUUCAAGUUCAGGCC	747	2616-2636
AV04934.um	CCCUGAACUUGAAUUAUUAUCCA	232	UGGAUUAUUAUCAAGUUCAGGG	748	2617-2637
AV04935.um	GCUGAACUUGAAUUAUUAUCCAA	233	UUGGAUUAUUAUCAAGUUCAGC	749	2618-2638
AV04936.um	GCACAUCAGUAAUGUAUUCUA	234	UAGAAUACAUUACUGAUGUGC	750	2637-2657
AV04937.um	GAUCUCUCUUUACAUUUUGGA	235	UCCAAAAUGUAAAGAGAGAUC	751	2656-2676
AV04938.um	GUCUCUCUUUACAUUUUGGUA	236	UACCAAAAUGUAAAGAGAGAC	752	2657-2677
AV04939.um	GCUCUCUUUACAUUUUGGUCA	237	UGACCAAAAUGUAAAGAGAGC	753	2658-2678
AV04940.um	GUCUCUUUACAUUUUGGUCUA	238	UAGACCAAAAUGUAAAGAGAC	754	2659-2679
AV04941.um	GCUUUACAUUUUGGUCUCUAA	239	UUAGAGACCAAAAUGUAAAGC	755	2662-2682
AV04942.um	GAUUA AUGGGUUUUGUGUACA	240	UGUACACAAAACCCAUAUAAUC	756	2690-2710
AV04943.um	GUUAAUGGGUUUUGUGUACUA	241	UAGUACACAAAACCCAUAUAAAC	757	2691-2711
AV04944.um	GUGGGUUUUGUGUACUGUAAA	242	UUUACAGUACACAAAACCCAC	758	2695-2715
AV04945.um	CGGUUUUGUGUACUGUAAAGA	243	UCUUUACAGUACACAAAACCG	759	2697-2717
AV04946.um	CUUUUGUGUACUGUAAAGAAA	244	UUUCUUUACAGUACACAAAAG	760	2699-2719
AV04947.um	GUUUGUGUACUGUAAAGAAUA	245	UAUUCUUUACAGUACACAAAC	761	2700-2720

AV04948.um	GUUGUGUACUGUAAAGAAUUA	246	UAAUUCUUUACAGUACACAAC	762	2701-2721
AV04949.um	GGUACUGUAAAGAAUUUAGCA	247	UGCUAAAUUCUUUACAGUACC	763	2705-2725
AV04950.um	GCUGUAAAGAAUUUAGCUGUA	248	UACAGCUAAAUUCUUUACAGC	764	2708-2728
AV04951.um	GUGUAAAGAAUUUAGCUGUAA	249	UUACAGCUAAAUUCUUUACAC	765	2709-2729
AV04952.um	GAAGAAUUUAGCUGUAUCAAA	250	UUUGAUACAGCUAAAUUCUUC	766	2713-2733
AV04953.um	GUUUAGCUGUAUCAAAACUAGA	251	UCUAGUUUGAUACAGCUAAAC	767	2718-2738
AV04954.um	GAGCUGUAUCAAAACUAGUGCA	252	UGCACUAGUUUGAUACAGCUC	768	2721-2741
AV04955.um	GUGUAUCAAAACUAGUGCAUGA	253	UCAUGCACUAGUUUGAUACAC	769	2724-2744
AV04956.um	GGUAUCAAAACUAGUGCAUGAA	254	UUCAUGCACUAGUUUGAUACC	770	2725-2745
AV04957.um	CUAUCAAACUAGUGCAUGAAA	255	UUUCAUGCACUAGUUUGAUAG	771	2726-2746
AV04958.um	GAAACUAGUGCAUGAAUAGAA	256	UUCUAUUCAUGCACUAGUUUC	772	2730-2750
AV04959.um	GUAGUGCAUGAAUAGAUUUCUA	257	UAGAAUCUAUUCAUGCACUAC	773	2734-2754
AV04960.um	GAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	258	UGAGAAUCUAUUCAUGCACUC	774	2735-2755
AV04961.um	CCAUGAAUAGAUUCUCUCCUA	259	UAGGAGAGAAUCUAUUCAUGG	775	2739-2759
AV04962.um	CAUUCUCUCCUGAUUAUUUAA	260	UUAAAUAUUCAGGAGAGAAUG	776	2748-2768

AV04963.um	GCUCUCCUGAUUAUUUAUCAA	261	UUGAUAAAUAUUCAGGAGAGC	777	2751-2771
AV04964.um	GCUCCUGAUUAUUUAUCACAA	262	UUGUGAUAAAUAUUCAGGAGC	778	2753-2773
AV04965.um	GUCCUGAUUAUUUAUCACAUAA	263	UAUGUGAUAAAUAUUCAGGAC	779	2754-2774
AV04966.um	GCCUGAUUAUUUAUCACAUAA	264	UUAUGUGAUAAAUAUUCAGGC	780	2755-2775
AV04967.um	GCUGAUUAUUUAUCACAUAGA	265	UCUAUGUGAUAAAUAUUCAGC	781	2756-2776
AV04968.um	GUAGCCAGUUGUAUAUUAUUA	266	UAAUAAUAUACAACUGGCUAC	782	2780-2800
AV00622-19-1.um	ACCCUGAACUGCAGAUCAA	267	UUGAUCUGCAGUUCAGGGU	783	380-398
AV00623-19-1.um	GAACUGCAGAUACCAUA	268	UAUUGGUGAUCUGCAGUUC	784	385-403
AV00624-19-1.um	GAUCACCAAUGUGGUAGAA	269	UUCUACCACAUUGGUGAUC	785	393-411
AV00625-19-1.um	UCCCCACUUUGUGAUUCCA	270	UGGAAUCACAAAGUGGGGA	786	474-492
AV00626-19-1.um	CUUAGUUGGUGAGUUUGUA	271	UACAAACUCACCAACUAAG	787	501-519
AV00627-19-1.um	UCCUGACAAGUGCAAAUUA	272	UAAUUUGCACUUGUCAGGA	788	537-555
AV00628-19-1.um	CCUGACAAGUGCAAAUUCA	273	UGAAUUUGCACUUGUCAGG	789	538-556
AV00629-19-1.um	CUGACAAGUGCAAAUUCUA	274	UAGAAUUUGCACUUGUCAG	790	539-557
AV00630-19-1.um	GACAAGUGCAAAUUCUUA	275	UUAAGAAUUUGCACUUGUC	791	541-559

AV00631-19-1.um	AAGUGCAAAUUCUACACA	276	UGUGUAAGAAUUUGCACUU	792	544-562
AV00632-19-1.um	AGGAGAGGAUGGAUGUUUA	277	UAAACAUCCAUCCUCUCCU	793	563-581
AV00633-19-1.um	UCCGAGGGGUAGAGUUUGA	278	UCAAACUCUACCCCUCGGA	794	686-704
AV00634-19-1.um	AAAGUGACAAUGUGGAUUA	279	UAAUCCACAUUGUCACUUU	795	725-743
AV00635-19-1.um	AAGUGACAAUGUGGAUUCA	280	UGAAUCCACAUUGUCACUU	796	726-744
AV00636-19-1.um	AGUGACAAUGUGGAUUCUA	281	UAGAAUCCACAUUGUCACU	797	727-745
AV00637-19-1.um	GAGUGAAGACAAAGUAGUA	282	UACUACUUUGUCUUCACUC	798	810-828
AV00638-19-1.um	AGUGAAGACAAAGUAGUAA	283	UUACUACUUUGUCUUCACU	799	811-829
AV00639-19-1.um	GUGAAGACAAAGUAGUAGA	284	UCUACUACUUUGUCUUCAC	800	812-830
AV00640-19-1.um	UGAAGACAAAGUAGUAGAA	285	UUCUACUACUUUGUCUUCA	801	813-831
AV00641-19-1.um	GAAGACAAAGUAGUAGAAA	286	UUUCUACUACUUUGUCUUC	802	814-832
AV00642-19-1.um	AAGACAAAGUAGUAGAAGA	287	UCUUCUACUACUUUGUCUU	803	815-833
AV00643-19-1.um	AGACAAAGUAGUAGAAGUA	288	UACUUCUACUACUUUGUCU	804	816-834
AV00644-19-1.um	CAAAGUAGUAGAAGUAGCA	289	UGCACUUCUACUACUUUG	805	819-837
AV00645-19-1.um	AGAAGCCGAUGAUGACGAA	290	UUCGUCAUCAUCGGCUUCU	806	870-888

AV00646-19-1.um	UGAUGCCGUUGACAAGUAA	291	UUACUUGUCAACGGCAUCA	807	1266-1284
AV00647-19-1.um	CCCAGGUCAUGAGAGAAUA	292	UAUUCUCUCAUGACCUGGG	808	1370-1388
AV00648-19-1.um	AGCAAAGAACUUGCCUAAA	293	UUUAGGCAAGUUCUUUGCU	809	1407-1425
AV00649-19-1.um	GCAAAGAACUUGCCUAAAA	294	UUUUAGGCAAGUUCUUUGC	810	1408-1426
AV00650-19-1.um	CAAAGAACUUGCCUAAAGA	295	UCUUUAGGCAAGUUCUUUG	811	1409-1427
AV00651-19-1.um	UGCCUAAAGCUGAUAAAGAA	296	UUCUUAUCAGCUUUAGGCA	812	1418-1436
AV00652-19-1.um	GCCUAAAGCUGAUAAAGAAA	297	UUUCUUAUCAGCUUUAGGC	813	1419-1437
AV00653-19-1.um	UGAUAGAAGGCAGUUAUA	298	UAUAACUGCCUUCUUAUCA	814	1428-1446
AV00654-19-1.um	GAUAAGAAGGCAGUUAUCA	299	UGAUAACUGCCUUCUUAUC	815	1429-1447
AV00655-19-1.um	AUAAGAAGGCAGUUAUCCA	300	UGGAUAACUGCCUUCUUAU	816	1430-1448
AV00656-19-1.um	AGGCAGUUAUCCAGCAUUA	301	UAAUGCUGGAUAACUGCCU	817	1436-1454
AV00657-19-1.um	GGAGAAAGUGGAAUCUUUA	302	UAAAGAUUCCACUUUCUCC	818	1458-1476
AV00658-19-1.um	AGAAAGUGGAAUCUUUGGA	303	UCCAAAGAUUCCACUUUCU	819	1460-1478
AV00659-19-1.um	AAGUGGAAUCUUUGGAACA	304	UGUUCCAAAGAUUCCACUU	820	1463-1481
AV00660-19-1.um	AGUGGAAUCUUUGGAACAA	305	UUGUUCCAAAGAUUCCACU	821	1464-1482

AV00661-19-1.um	GGAAUCUUUGGAACAGGAA	306	UUCCUGUCCAAAGAUUCC	822	1467-1485
AV00662-19-1.um	GUGGAAGCCAUGCUCAAUA	307	UAUUGAGCAUGGCUUCCAC	823	1531-1549
AV00663-19-1.um	CUCGUCACGUGUCAAUAA	308	UUAUUGAACACGUGACGAG	824	1610-1628
AV00664-19-1.um	UCGUCACGUGUCAAUAUA	309	UAUAUUGAACACGUGACGA	825	1611-1629
AV00665-19-1.um	GUCACGUGUCAAUAUGCA	310	UGCAUAUUGAACACGUGAC	826	1613-1631
AV00666-19-1.um	UCACGUGUCAAUAUGCUA	311	UAGCAUAUUGAACACGUGA	827	1614-1632
AV00667-19-1.um	AAAGCAUUUCGAGCAUGUA	312	UACAUGCUCGAAAUGCUUU	828	1677-1695
AV00668-19-1.um	ACACCUCCGUGUGAUUUAA	313	UUAAAUCACACGGAGGUGU	829	1746-1764
AV00669-19-1.um	AGAUUCAGGAUGAAGUUGA	314	UCAACUUCAUCCUGAAUCU	830	1820-1838
AV00670-19-1.um	GAUUCAGGAUGAAGUUGAA	315	UUCAACUUCAUCCUGAAUC	831	1821-1839
AV00671-19-1.um	AUUCAGGAUGAAGUUGAUA	316	UAUCAACUUCAUCCUGAAU	832	1822-1840
AV00672-19-1.um	UUCAGGAUGAAGUUGAUGA	317	UCAUCAACUUCAUCCUGAA	833	1823-1841
AV00673-19-1.um	UCAGGAUGAAGUUGAUGAA	318	UUCAUCAACUUCAUCCUGA	834	1824-1842
AV00674-19-1.um	UUGAUGAGCUGCUUCAGAA	319	UUCUGAAGCAGCUCAUCAA	835	1835-1853
AV00675-19-1.um	AGCAAAACUAUUCAGAUGA	320	UCAUCUGAAUAGUUUUGCU	836	1856-1874

AV00676-19-1.um	CAAAACUAUUCAGAUGACA	321	UGUCAUCUGAAUAGUUUUG	837	1858-1876
AV00677-19-1.um	CUAUUCAGAUGACGUCUUA	322	UAAGACGUCAUCUGAAUAG	838	1863-1881
AV00678-19-1.um	CUUGGCCAACAUGAUUAGA	323	UCUAAUCAUGUUGGCCAAG	839	1878-1896
AV00679-19-1.um	UUGGCCAACAUGAUUAGUA	324	UACUAAUCAUGUUGGCCAA	840	1879-1897
AV00680-19-1.um	UGGCCAACAUGAUUAGUGA	325	UCACUAAUCAUGUUGGCCA	841	1880-1898
AV00681-19-1.um	CAUGAUUAGUGAACCAAGA	326	UCUUGGUUCACUAAUCAUG	842	1887-1905
AV00682-19-1.um	GUGAACCAAGGAUCAGUUA	327	UACUGAUCCUUGGUUCAC	843	1895-1913
AV00683-19-1.um	GAACCAAGGAUCAGUUACA	328	UGUAAACUGAUCCUUGGUUC	844	1897-1915
AV00684-19-1.um	CAAGGAUCAGUUACGGAAA	329	UUUCCGUAACUGAUCCUUG	845	1901-1919
AV00685-19-1.um	AAGGAUCAGUUACGGAAAA	330	UUUCCGUAACUGAUCCUU	846	1902-1920
AV00686-19-1.um	UCUUUGACCGAAACGAAAA	331	UUUUCGUUUCGGUCAAGA	847	1936-1954
AV00687-19-1.um	CUUUGACCGAAACGAAAAA	332	UUUUUCGUUUCGGUCAAG	848	1937-1955
AV00688-19-1.um	AGCCAACACAGAAAACGAA	333	UUCGUUUUCUGUGUUGGCU	849	2040-2058
AV00689-19-1.um	GCCAACACAGAAAACGAAA	334	UUUCGUUUUCUGUGUUGGC	850	2041-2059
AV00690-19-1.um	GGUUCUGGGUUGACAAUA	335	UAUUUGUCAACCCAGAACC	851	2113-2131

AV00691-19-1.um	CUGGGUUGACAAAUAUCAA	336	UUGAUUUUUGUCAACCCAG	852	2117-2135
AV00692-19-1.um	GAGGAGAUCUCUGAAGUGA	337	UCACUUCAGAGAUCUCCUC	853	2140-2158
AV00693-19-1.um	AGGAGAUCUCUGAAGUGAA	338	UUCACUUCAGAGAUCUCCU	854	2141-2159
AV00694-19-1.um	CACCUUGGUGAUGCUGAAA	339	UUUCAGCAUCACCAAGGUG	855	2304-2322
AV00695-19-1.um	AUCCAUUCAUAUGGUGUA	340	UACACCAUGAUGAAUGGAU	856	2337-2355
AV00696-19-1.um	AAAUCCAACCUACAAGUUA	341	UAACUUGUAGGUUGGAUUU	857	2424-2442
AV00697-19-1.um	GUUCUUUGAGCAGAUGCAA	342	UUGCAUCUGCUCAAAGAAC	858	2439-2457
AV00698-19-1.um	UGAGCAGAUGCAGAACUAA	343	UUAGUUCUGCAUCUGCUCA	859	2445-2463
AV00699-19-1.um	ACAGCAGCCUCUGAAGUUA	344	UAACUUCAGAGGCUGCUGU	860	2473-2491
AV00700-19-1.um	AGCAGCCUCUGAAGUUGGA	345	UCCAACUUCAGAGGCUGCU	861	2475-2493
AV00701-19-1.um	UGGACAGCAAAACCAUUGA	346	UCAAUGGUUUUGCUGUCCA	862	2490-2508
AV00702-19-1.um	CAGCAAAACCAUUGCUUCA	347	UGAAGCAAUGGUUUUGCUG	863	2494-2512
AV00703-19-1.um	CAAAACCAUUGCUUCACUA	348	UAGUGAAGCAAUGGUUUUG	864	2497-2515
AV00704-19-1.um	UCGGUGUCCAUUUAUAGAA	349	UUCUAUAAAUGGACACCGA	865	2520-2538
AV00705-19-1.um	GUGUCCAUUUAUAGAAUAA	350	UUAUUCUAUAAAUGGACAC	866	2523-2541

AV00706-19-1.um	UUAUGAUUUACUCAUUAUA	351	UAUAAUGAGUAAAUCAUAA	867	2564-2582
AV00707-19-1.um	ACUCAUUAUCGCCUUUUGA	352	UCAAAAGGCGAUAAUGAGU	868	2573-2591
AV00708-19-1.um	UGACAGCUGUGCUGUAACA	353	UGUUACAGCACAGCUGUCA	869	2589-2607
AV00709-19-1.um	CAGCUGUGCUGUAACACAA	354	UUGUGUUACAGCACAGCUG	870	2592-2610
AV00710-19-1.um	UGUGCUGUAACACAAGUAA	355	UUACUUGUGUUACAGCACA	871	2596-2614
AV00711-19-1.um	AGUAGAUGCCUGAACUUGA	356	UCAAGUUCAGGCAUCUACU	872	2610-2628
AV00712-19-1.um	UGCCUGAACUUGAAUUAAA	357	UUUAAUUCAAGUUCAGGCA	873	2616-2634
AV00713-19-1.um	CUACAUUAUUA AUGGGUUA	358	UAACCCAUUAAUAAUGUAG	874	2684-2702
AV00714-19-1.um	AUUAUUA AUGGGUUUUGUA	359	UACAAAACCCAUUAAUAAU	875	2688-2706
AV00715-19-1.um	UAAAGAAUUUAGCUGUAUA	360	UAUACAGCUAAAUUCUUUA	876	2712-2730
AV00716-19-1.um	AAAGAAUUUAGCUGUAUCA	361	UGAUACAGCUAAAUUCUUU	877	2713-2731
AV00717-19-1.um	AAGAAUUUAGCUGUAUCAA	362	UUGAUACAGCUAAAUUCUU	878	2714-2732
AV00718-19-1.um	GAAUUUAGCUGUAUCAAAA	363	UUUUGAUACAGCUAAAUUC	879	2716-2734
AV00719-19-1.um	AAUUUAGCUGUAUCAACAA	364	UGUUUGAUACAGCUAAAUU	880	2717-2735
AV00720-19-1.um	AUUUAGCUGUAUCAAAACUA	365	UAGUUUGAUACAGCUAAAU	881	2718-2736

AV00721-19-1.um	AGCUGUAUCAAACUAGUGA	366	UCACUAGUUUGAUACAGCU	882	2722-2740
AV00722-19-1.um	ACUAGUGCAUGAAUAGAUUA	367	UAUCUAUUCAUGCACUAGU	883	2733-2751
AV00723-19-1.um	CUAGUGCAUGAAUAGAUUA	368	UAAUCUAUUCAUGCACUAG	884	2734-2752
AV00724-19-1.um	UAGUGCAUGAAUAGAUUCA	369	UGAAUCUAUUCAUGCACUA	885	2735-2753
AV00725-19-1.um	GCAUGAAUAGAUUCUCUCA	370	UGAGAGAAUCUAUUCAUGC	886	2739-2757
AV00726-19-1.um	AAUAGAUUCUCUCCUGAUA	371	UAUCAGGAGAGAAUCUAUU	887	2744-2762
AV00727-19-1.um	UAGAUUCUCUCCUGAUUAA	372	UUAAUCAGGAGAGAAUCUA	888	2746-2764
AV00728-19-1.um	AGAUUCUCUCCUGAUUAUA	373	UAUAAUCAGGAGAGAAUCU	889	2747-2765
AV00729-19-1.um	GAUUCUCUCCUGAUUAUUA	374	UAAUAAUCAGGAGAGAAUC	890	2748-2766
AV00730-19-1.um	CUCUCCUGAUUAUUUAUCA	375	UGAUAAAUAUUCAGGAGAG	891	2752-2770
AV00731-19-1.um	CCAGUUGUAUAUUAUUCUA	376	UAGAAUAAUAUACAACUGG	892	2784-2802
AV00799-19-1.um	GCCAUGUCCCAAAGUUUAU	377	AUAAACUUUGGGACAUGGC	893	1180-1198
AV00800-19-1.um	GCCCGAGAUCUGUUAUAAU	378	AUUUAACAGGAUCUCGGGC	894	1222-1240
AV00801-19-1.um	UCCCGUGAAUGGAGAGUUU	379	AAACUCUCCAUUCACGGGA	895	1971-1989
AV00802-19-1.um	GGAUAUGAAGUUCAUCAUU	380	AAUGAUGAACUUCAUAUCC	896	2188-2206

AV00803-19-1.um	GUACACAUCCAUUCAUCAU	381	AUGAUGAAUGGAUGUGUAC	897	2331-2349
AV04826-19-1.um	AGUCUACCCUGAACUGCAA	382	UUGCAGUUCAGGGUAGACU	898	375-393
AV04827-19-1.um	AACUGCAGAUACACCAAUGA	383	UCAUUGGUGAUCUGCAGUU	899	386-404
AV04828-19-1.um	ACUGCAGAUACACCAAUGUA	384	UACAUUGGUGAUCUGCAGU	900	387-405
AV04829-19-1.um	AGAUCACCAAUGUGGUAGA	385	UCUACCACAUUGGUGAUCU	901	392-410
AV04830-19-1.um	AUCACCAAUGUGGUAGAAA	386	UUUCUACCACAUUGGUGAU	902	394-412
AV04831-19-1.um	UCACCAAUGUGGUAGAAGA	387	UCUUCUACCACAUUGGUGA	903	395-413
AV04832-19-1.um	AUCCAGAACUGGUGCAAGA	388	UCUUGCACCAGUUCUGGAU	904	430-448
AV04833-19-1.um	GCUUAGUUGGUGAGUUUGA	389	UCAAACUCACCAACUAAGC	905	500-518
AV04834-19-1.um	UAGUUGGUGAGUUUGUAAA	390	UUUACAAACUCACCAACUA	906	503-521
AV04835-19-1.um	GUGAUGCCCUUCUCGUUCA	391	UGAACGAGAAGGGCAUCAC	907	521-539
AV04836-19-1.um	UGAUGCCCUUCUCGUUCCA	392	UGGAACGAGAAGGGCAUCA	908	522-540
AV04837-19-1.um	ACAAGUGCAAAUUCUUACA	393	UGUAAGAAUUUGCACUUGU	909	542-560
AV04838-19-1.um	CAAGUGCAAAUUCUUACAA	394	UUGUAAGAAUUUGCACUUG	910	543-561
AV04839-19-1.um	AGUGCAAAUUCUUACACCA	395	UGGUGUAAGAAUUUGCACU	911	545-563

AV04840-19-1.um	GUGCAAAUUCUACACCAA	396	UUGGUGUAAGAAUUUGCAC	912	546-564
AV04841-19-1.um	GUACCAACUUGCAUGACUA	397	UAGUCAUGCAAGUUGGUAC	913	635-653
AV04842-19-1.um	UACCAACUUGCAUGACUAA	398	UUAGUCAUGCAAGUUGGUA	914	636-654
AV04843-19-1.um	ACCAACUUGCAUGACUACA	399	UGUAGUCAUGCAAGUUGGU	915	637-655
AV04844-19-1.um	GCAUGACUACGGCAUGUUA	400	UAACAUGCCGUAGUCAUGC	916	645-663
AV04845-19-1.um	GAGUUUGUGUGUUGCCCAA	401	UUGGGCAACACACAAACUC	917	697-715
AV04846-19-1.um	AAGAAAGUGACAAUGUGGA	402	UCCACAUUGUCACUUUCUU	918	722-740
AV04847-19-1.um	AGAAAGUGACAAUGUGGAA	403	UUCCACAUUGUCACUUUCU	919	723-741
AV04848-19-1.um	GUGACAAUGUGGAUUCUGA	404	UCAGAAUCCACAUUGUCAC	920	728-746
AV04849-19-1.um	GACAAUGUGGAUUCUGCUA	405	UAGCAGAAUCCACAUUGUC	921	730-748
AV04850-19-1.um	AUGGGAGUGAAGACAAAGA	406	UCUUUGUCUUCACUCCCAU	922	806-824
AV04851-19-1.um	UGGGAGUGAAGACAAAGUA	407	UACUUUGUCUUCACUCCCA	923	807-825
AV04852-19-1.um	AGCCGAUGAUGACGAGGAA	408	UUCCUCGUCAUCAUCGGCU	924	873-891
AV04853-19-1.um	GGAUGGUGAUGAGGUAGAA	409	UUCUACCUCAUCACCAUCC	925	897-915
AV04854-19-1.um	UGGAAGAGGUGGUUCGAGA	410	UCUCGAACCACCUCUCCA	926	998-1016

AV04855-19-1.um	CCAUUUCCAGAAAGCCAAA	411	UUUGGCUUUCUGGAAAUGG	927	1317-1335
AV04856-19-1.um	UCAUGAGAGAAUGGGAAGA	412	UCUUCCCAUUCUCUCAUGA	928	1376-1394
AV04857-19-1.um	AAAGAACUUGCCUAAAGCA	413	UGCUIIUAGGCAAGUUCUUU	929	1410-1428
AV04858-19-1.um	GAACUUGCCUAAAGCUGAA	414	UUCAGCUUUAGGCAAGUUC	930	1413-1431
AV04859-19-1.um	UUGCCUAAAGCUGAUAAGA	415	UCUUAUCAGCUUUAGGCAA	931	1417-1435
AV04860-19-1.um	AGCUGAUAAGAAGGCAGUA	416	UACUGCCUUCUUAUCAGCU	932	1425-1443
AV04861-19-1.um	GCUGAUAAGAAGGCAGUUA	417	UACUGCCUUCUUAUCAGC	933	1426-1444
AV04862-19-1.um	CUGAUAAGAAGGCAGUUA	418	UUAACUGCCUUCUUAUCAG	934	1427-1445
AV04863-19-1.um	GAAGGCAGUUAUCCAGCAA	419	UUGCUGGAUAACUGCCUUC	935	1434-1452
AV04864-19-1.um	GAGAAAGUGGAAUCUUUGA	420	UCAAAGAUUCCACUUUCUC	936	1459-1477
AV04865-19-1.um	GAAAGUGGAAUCUUUGGAA	421	UUCCAAAGAUUCCACUUUC	937	1461-1479
AV04866-19-1.um	AAAGUGGAAUCUUUGGAAA	422	UUUCCAAAGAUUCCACUUU	938	1462-1480
AV04867-19-1.um	AUGAGCGCAUGAAUCAGUA	423	UACUGAUUCAUGCGCUCAU	939	1763-1781
AV04868-19-1.um	CUCUCUCCCUGCUCUACAA	424	UUGUAGAGCAGGGAGAGAG	940	1781-1799
AV04869-19-1.um	GGAGAUUCAGGAUGAAGUA	425	UACUUCAUCCUGAAUCUCC	941	1818-1836

AV04870-19-1.um	GGAUGAAGUUGAUGAGCUA	426	UAGCUCAUCAACUUCAUCC	942	1827-1845
AV04871-19-1.um	CUGCUUCAGAAAGAGCAAA	427	UUUGCUCUUUCUGAAGCAG	943	1843-1861
AV04872-19-1.um	GAAAGAGCAAAACUAUUCA	428	UGAAUAGUUUUGCUCUUUC	944	1851-1869
AV04873-19-1.um	AGAGCAAAACUAUUCAGAA	429	UUCUGAAUAGUUUUGCUCU	945	1854-1872
AV04874-19-1.um	GAGCAAAACUAUUCAGAU	430	UAUCUGAAUAGUUUUGCUC	946	1855-1873
AV04875-19-1.um	AUGACGUCUUGGCCAACAA	431	UUGUUGGCCAAGACGUCAU	947	1871-1889
AV04876-19-1.um	GGCCAACAUGAUUAGUGAA	432	UUCACUAAUCAUGUUGGCC	948	1881-1899
AV04877-19-1.um	CCAACAUGAUUAGUGAACA	433	UGUUCACUAAUCAUGUUGG	949	1883-1901
AV04878-19-1.um	CAACAUGAUUAGUGAACCA	434	UGGUUCACUAAUCAUGUUG	950	1884-1902
AV04879-19-1.um	AGUGAACCAAGGAUCAGUA	435	UACUGAUCCUUGGUUCACU	951	1894-1912
AV04880-19-1.um	UGAACCAAGGAUCAGUUA	436	UUAACUGAUCCUUGGUUCA	952	1896-1914
AV04881-19-1.um	AACCAAGGAUCAGUUACGA	437	UCGUAACUGAUCCUUGGUU	953	1898-1916
AV04882-19-1.um	AGGAUCAGUUACGGAAACA	438	UGUUUCCGUAACUGAUCCU	954	1903-1921
AV04883-19-1.um	GGAUCAGUUACGGAAACGA	439	UCGUUCCGUAACUGAUCC	955	1904-1922
AV04884-19-1.um	AUCAGUUACGGAAACGAUA	440	UAUCGUUCCGUAACUGAU	956	1906-1924

AV04885-19-1.um	AUCUUUGACCGAAACGAAA	441	UUUCGUUUCGGUCAAGAU	957	1935-1953
AV04886-19-1.um	UUUGACCGAAACGAAAACA	442	UGUUUUCGUUUCGGUCAA	958	1938-1956
AV04887-19-1.um	AGUUCAGCCUGGACGAUCA	443	UGAUCGUCCAGGCUGAACU	959	1985-2003
AV04888-19-1.um	CCAACACAGAAAACGAAGA	444	UCUUCGUUUUCUGUGUUGG	960	2042-2060
AV04889-19-1.um	GUUCUGGGUUGACAAAUAA	445	UUAUUUGUCAACCCAGAAC	961	2114-2132
AV04890-19-1.um	UGGGUUGACAAAUAUCAAA	446	UUUGAUUUUGUCAACCCA	962	2118-2136
AV04891-19-1.um	GGGUUGACAAAUAUCAAGA	447	UCUUGAUUUUGUCAACCC	963	2119-2137
AV04892-19-1.um	GGAGAUCUCUGAAGUGAAA	448	UUUCACUUCAGAGAUCC	964	2142-2160
AV04893-19-1.um	AGAUCUCUGAAGUGAAGAA	449	UUCUUCACUUCAGAGAU	965	2144-2162
AV04894-19-1.um	CAGUGAUCGUCAUACCUA	450	UAGGUGAUGACGAUCACUG	966	2291-2309
AV04895-19-1.um	UGAUCGUCAUACCUUGGA	451	UCCAAGGUGAUGACGAUCA	967	2294-2312
AV04896-19-1.um	CGUCAUACCUUGGUGAUA	452	UAUCACCAAGGUGAUGACG	968	2298-2316
AV04897-19-1.um	GUCAUACCUUGGUGAUGA	453	UCAUCACCAAGGUGAUGAC	969	2299-2317
AV04898-19-1.um	CCUUGGUGAUGCUGAAGAA	454	UUCUUCAGCAUACCAAGG	970	2306-2324
AV04899-19-1.um	UCAUCAUGGUGUGGUGGAA	455	UUCCACCACACCAUGAUGA	971	2343-2361

AV04900-19-1.um	AAAAUCCAACCUACAAGUA	456	UACUUGUAGGUUGGAUUUU	972	2423-2441
AV04901-19-1.um	AAUCCAACCUACAAGUUCA	457	UGAACUUGUAGGUUGGAUU	973	2425-2443
AV04902-19-1.um	AUCCAACCUACAAGUUCUA	458	UAGAACUUGUAGGUUGGAU	974	2426-2444
AV04903-19-1.um	CAACCUACAAGUUCUUUGA	459	UCAAAGAACUUGUAGGUUG	975	2429-2447
AV04904-19-1.um	AACCUACAAGUUCUUUGAA	460	UUCAAAGAACUUGUAGGUU	976	2430-2448
AV04905-19-1.um	CCUACAAGUUCUUUGAGCA	461	UGCUCAAAGAACUUGUAGG	977	2432-2450
AV04906-19-1.um	AAGUUCUUUGAGCAGAUGA	462	UCAUCUGCUCAAAGAACUU	978	2437-2455
AV04907-19-1.um	CUCUGAAGUUGGACAGCAA	463	UUGCUGUCCAACUUCAGAG	979	2481-2499
AV04908-19-1.um	UUGGACAGCAAAACCAUUA	464	UAAUGGUUUUGCUGUCCAA	980	2489-2507
AV04909-19-1.um	GCAAAACCAUUGCUUCACA	465	UGUGAAGCAAUGGUUUUGC	981	2496-2514
AV04910-19-1.um	AACCAUUGCUUCACUACCA	466	UGGUAGUGAAGCAAUGGUU	982	2500-2518
AV04911-19-1.um	CCAUCGGUGUCCAUUUAUA	467	UAUAAAUGGACACCGAUGG	983	2517-2535
AV04912-19-1.um	AUCGGUGUCCAUUUAUAGA	468	UCUAUAAAUGGACACCGAU	984	2519-2537
AV04913-19-1.um	GGUGUCCAUUUAUAGAAUA	469	UAUUCUAUAAAUGGACACC	985	2522-2540
AV04914-19-1.um	GUUUUAUGAUUUACUCAUA	470	UAUGAGUAAAUCAUAAAAC	986	2561-2579

AV04915-19-1.um	UUUUAUGAUUUACUCAUUA	471	UAAUGAGUAAAUCAUAAA	987	2562-2580
AV04916-19-1.um	UUUAUGAUUUACUCAUUA	472	UUA AUGAGUAAAUCAUAAA	988	2563-2581
AV04917-19-1.um	AUGAUUUACUCAUUAUCGA	473	UCGAUAAUGAGUAAAUCAU	989	2566-2584
AV04918-19-1.um	AUUUACUCAUUAUCGCCUA	474	UAGGCGAUAAUGAGUAAAU	990	2569-2587
AV04919-19-1.um	UACUCAUUAUCGCCUUUUA	475	UAAAAGGCGAUAAUGAGUA	991	2572-2590
AV04920-19-1.um	CUCAUUAUCGCCUUUUGAA	476	UUCAAAAGGCGAUAAUGAG	992	2574-2592
AV04921-19-1.um	UCAUUAUCGCCUUUUGACA	477	UGUCAAAAAGGCGAUAAUGA	993	2575-2593
AV04922-19-1.um	CAUUAUCGCCUUUUGACAA	478	UUGUCAAAAAGGCGAUAAUG	994	2576-2594
AV04923-19-1.um	UAUCGCCUUUUGACAGCUA	479	UAGCUGUCAAAAAGGCGAUA	995	2579-2597
AV04924-19-1.um	UUUGACAGCUGUGCUGUAA	480	UUACAGCACAGCUGUCAAA	996	2587-2605
AV04925-19-1.um	UUGACAGCUGUGCUGUAAA	481	UUUACAGCACAGCUGUCAAA	997	2588-2606
AV04926-19-1.um	GCUGUAACACAAGUAGAUA	482	UAUCUACUUGUGUUACAGC	998	2599-2617
AV04927-19-1.um	CUGUAACACAAGUAGAUGA	483	UCAUCUACUUGUGUUACAG	999	2600-2618
AV04928-19-1.um	UGUAACACAAGUAGAUGCA	484	UGCAUCUACUUGUGUUACA	1000	2601-2619
AV04929-19-1.um	UAACACAAGUAGAUGCCUA	485	UAGGCAUCUACUUGUGUUA	1001	2603-2621

AV04930-19-1.um	CACAAGUAGAUGCCUGAAA	486	UUUCAGGCAUCUACUUGUG	1002	2606-2624
AV04931-19-1.um	ACAAGUAGAUGCCUGAACA	487	UGUUCAGGCAUCUACUUGU	1003	2607-2625
AV04932-19-1.um	GCCUGAACUUGAAUUAUA	488	UAUUAAUUCAAGUUCAGGC	1004	2617-2635
AV04933-19-1.um	CCUGAACUUGAAUUAUCA	489	UGAUUAAUUCAAGUUCAGG	1005	2618-2636
AV04934-19-1.um	CUGAACUUGAAUUAUCCA	490	UGGAUUAAUUCAAGUUCAG	1006	2619-2637
AV04935-19-1.um	UGAACUUGAAUUAUCCAA	491	UUGGAUUAAUUCAAGUUCA	1007	2620-2638
AV04936-19-1.um	ACAUCAGUAAUGUAUUCUA	492	UAGAAUACAUUACUGAUGU	1008	2639-2657
AV04937-19-1.um	UCUCUCUUUACAUUUUGGA	493	UCCAAAAUGUAAAGAGAGA	1009	2658-2676
AV04938-19-1.um	CUCUCUUUACAUUUUGGUA	494	UACCAAAAUGUAAAGAGAG	1010	2659-2677
AV04939-19-1.um	UCUCUUUACAUUUUGGUCA	495	UGACCAAAAUGUAAAGAGA	1011	2660-2678
AV04940-19-1.um	CUCUUUACAUUUUGGUCUA	496	UAGACCAAAAUGUAAAGAG	1012	2661-2679
AV04941-19-1.um	UUUACAUUUUGGUCUCUAA	497	UUAGAGACCAAAAUGUAAA	1013	2664-2682
AV04942-19-1.um	UUAAUGGGUUUUGUGUACA	498	UGUACACAAAACCCAUAUA	1014	2692-2710
AV04943-19-1.um	UAAUGGGUUUUGUGUACUA	499	UAGUACACAAAACCCAUAU	1015	2693-2711
AV04944-19-1.um	GGGUUUUGUGUACUGUAAA	500	UUUACAGUACACAAAACCC	1016	2697-2715

AV04945-19-1.um	GUUUUGUGUACUGUAAAGA	501	UCUUUACAGUACACAAAAC	1017	2699-2717
AV04946-19-1.um	UUUGUGUACUGUAAAGAAA	502	UUUCUUUACAGUACACAAA	1018	2701-2719
AV04947-19-1.um	UUGUGUACUGUAAAGAAUA	503	UAUUCUUUACAGUACACAA	1019	2702-2720
AV04948-19-1.um	UGUGUACUGUAAAGAAUUA	504	UAAUUCUUUACAGUACACA	1020	2703-2721
AV04949-19-1.um	UACUGUAAAGAAUUUAGCA	505	UGCUAAAUUCUUUACAGUA	1021	2707-2725
AV04950-19-1.um	UGUAAAGAAUUUAGCUGUA	506	UACAGCUAAAUUCUUUACA	1022	2710-2728
AV04951-19-1.um	GUAAAGAAUUUAGCUGUAA	507	UUACAGCUAAAUUCUUUAC	1023	2711-2729
AV04952-19-1.um	AGAAUUUAGCUGUAUCAA	508	UUUGAUACAGCUAAAUUCU	1024	2715-2733
AV04953-19-1.um	UUAGCUGUAUCAAAACUAGA	509	UCUAGUUUGAUACAGCUAA	1025	2720-2738
AV04954-19-1.um	GCUGUAUCAAAACUAGUGCA	510	UGCACUAGUUUGAUACAGC	1026	2723-2741
AV04955-19-1.um	GUAUCAAAACUAGUGCAUGA	511	UCAUGCACUAGUUUGAUAC	1027	2726-2744
AV04956-19-1.um	UAUCAAAACUAGUGCAUGAA	512	UUCAUGCACUAGUUUGAUA	1028	2727-2745
AV04957-19-1.um	AUCAAAACUAGUGCAUGAAA	513	UUUCAUGCACUAGUUUGAU	1029	2728-2746
AV04958-19-1.um	AACUAGUGCAUGAAUAGAA	514	UUCUAUUCAUGCACUAGUU	1030	2732-2750
AV04959-19-1.um	AGUGCAUGAAUAGAUUCUA	515	UAGAAUCUAUUCAUGCACU	1031	2736-2754

AV04960-19-1.um	GUGCAUGAAUAGAUUCUCA	516	UGAGAAUCUAUUCAUGCAC	1032	2737-2755
AV04961-19-1.um	AUGAAUAGAUUCUCUCCUA	517	UAGGAGAGAAUCUAUUCAU	1033	2741-2759
AV04962-19-1.um	UUCUCUCCUGAUUAUUUAA	518	UUAAAUAUAUCAGGAGAGAA	1034	2750-2768
AV04963-19-1.um	UCUCCUGAUUAUUUAUCAA	519	UUGAUAAAUAUAUCAGGAGA	1035	2753-2771
AV04964-19-1.um	UCCUGAUUAUUUAUCACAA	520	UUGUGAUAAAUAUAUCAGGA	1036	2755-2773
AV04965-19-1.um	CCUGAUUAUUUAUCACAUA	521	UAUGUGAUAAAUAUAUCAGG	1037	2756-2774
AV04966-19-1.um	CUGAUUAUUUAUCACAUAA	522	UUAUGUGAUAAAUAUAUCAG	1038	2757-2775
AV04967-19-1.um	UGAUUAUUUAUCACAUAGA	523	UCUAUGUGAUAAAUAUAUCA	1039	2758-2776
AV04968-19-1.um	AGCCAGUUGUAUAUUAUUA	524	UAAUAAUAUACAACUGGCU	1040	2782-2800
AD00488.um	GUCCUGACAAGUGCAAAUUCA	1779	UGAAUUUGCACUUGUCAGGAC	1833	536-556
AD00489.um	CAAAGUGACAAUGUGGAUUCA	1780	UGAAUCCACAUUGUCACUUUG	1834	724-744
AD00490.um	GGAAGACAAAGUAGUAGAAGA	1781	UCUUCUACUACUUUGUCUUC	1835	813-833
AD00491.um	GAGCAAAGAACUUGCCUAAAA	1782	UUUUAGGCAAGUUCUUUGCUC	1836	1406-1426
AD00492.um	GAAGUGGAAUCUUUGGAACAA	1783	UUGUCCAAAGAUUCCACUUC	1837	1462-1482
AD00493.um	GCGUCACGUGUCAAUAUGCA	1784	UGCAUAUUGAACACGUGACGC	1838	1611-1631

AD00494.um	CAGAUUCAGGAUGAAGUUGAA	1785	UUCAACUUCAUCCUGAAUCUG	1839	1819-1839
AD00495.um	GGCAAAACUAUUCAGAUGACA	1786	UGUCAUCUGAAUAGUUUUGCC	1840	1856-1876
AD00496.um	GACUAUUCAGAUGACGUCUUA	1787	UAAGACGUCAUCUGAAUAGUC	1841	1861-1881
AD00497.um	GUUGGCCAACAUGAUUAGUGA	1788	UCACUAAUCAUGUUGGCCAAC	1842	1878-1898
AD00498.um	GCAAGGAUCAGUUACGGAAAA	1789	UUUUCCGUAACUGAUCCUUGC	1843	1900-1920
AD00499.um	GUCUGGGUUGACAAAUAUCAA	1790	UUGAUAUUUGUCAACCCAGAC	1844	2115-2135
AD00500.um	GUUGAGCAGAUGCAGAACUAA	1791	UUAGUUCUGCAUCUGCUCAAC	1845	2443-2463
AD00501.um	GGAAUAGAUUCUCUCCUGAUA	1792	UAUCAGGAGAGAAUCUAUUCC	1846	2742-2762
AD00638.um	GUGAACUGCAGAUCACCAAUA	1793	UAUUGGUGAUCUGCAGUUCAC	1847	383-403
AD00639.um	GAUCCCCACUUUGUGAUUCCA	1794	UGGAAUCACAAAGUGGGGAUC	1848	472-492
AD00640.um	GGCUUAGUUGGUGAGUUUGUA	1795	UACAAACUCACCAACUAAGCC	1849	499-519
AD00641.um	GCCUGACAAGUGCAAAUUCUA	1796	UAGAAUUUGCACUUGUCAGGC	1850	537-557
AD00642.um	GUGACAAGUGCAAAUUCUUA	1797	UUAAGAAUUUGCACUUGUCAC	1851	539-559
AD00643.um	GCAGGAGAGGAUGGAUGUUUA	1798	UAAACAUCCAUCCUCUCCUGC	1852	561-581
AD00644.um	CGAGUGAAGACAAAGUAGUAA	1799	UUACUACUUUGUCUUCACUCG	1853	809-829

AD00645.um	CAGUGAAGACAAAGUAGUAGA	1800	UCUACUACUUUGUCUUCACUG	1854	810-830
AD00646.um	CAAGACAAAGUAGUAGAAGUA	1801	UACUUCUACUACUUUGUCUUG	1855	814-834
AD00647.um	CACAAAGUAGUAGAAGUAGCA	1802	UGCUCUUCUACUACUUUGUG	1856	817-837
AD00648.um	CAAGAAGCCGAUGAUGACGAA	1803	UUCGUCAUCAUCGGCUUCUUG	1857	868-888
AD00649.um	GAAGCAAAGAACUUGCCUAAA	1804	UUUAGGCAAGUUCUUUGCUUC	1858	1405-1425
AD00650.um	GGCAAAGAACUUGCCUAAAGA	1805	UCUUUAGGCAAGUUCUUUGCC	1859	1407-1427
AD00651.um	CAAGGCAGUUAUCCAGCAUUA	1806	UAAUGCUGGAUAAACUGCCUUG	1860	1434-1454
AD01990.um	GUACCCUGAACUGCAGAUCAA	1807	UUGAUCUGCAGUUCAGGGUAC	1861	378-398
AD01991.um	GAGAUACCAAUGUGGUAGAA	1808	UUCUACCACAUUGGUGAUCUC	1862	391-411
AD01992.um	CUUCCUGACAAGUGCAAAUUA	1809	UAAUUUGCACUUGUCAGGAAG	1863	535-555
AD01993.um	GCAAGUGCAAAUUCUUACACA	1810	UGUGUAAGAAUUUGCACUUGC	1864	542-562
AD01994.um	GGAAAGUGACAAUGUGGAUUA	1811	UAAUCCACAUUGUCACUUUCC	1865	723-743
AD01995.um	CGGAGUGAAGACAAAGUAGUA	1812	UACUACUUUGUCUUCACUCCG	1866	808-828
AD01996.um	GGUGAAGACAAAGUAGUAGAA	1813	UUCUACUACUUUGUCUUCACC	1867	811-831
AD01997.um	GCUGAUGCCGUUGACAAGUAA	1814	UUACUUGUCAACGGCAUCAGC	1868	1264-1284

AD01998.um	GUUGCCUAAAGCUGAUAAAGAA	1815	UUCUUAUCAGCUUUAGGCAAC	1869	1416-1436
AD01999.um	GUGCCUAAAGCUGAUAAAGAAA	1816	UUUCUUAUCAGCUUUAGGCAC	1870	1417-1437
AD02000.um	CCUGAUAAAGAAGGCAGUUAUA	1817	UAUAACUGCCUUCUUAUCAGG	1871	1426-1446
AD02001.um	GGAUAAGAAGGCAGUUAUCCA	1818	UGGAUAACUGCCUUCUUAUCC	1872	1428-1448
AD02002.um	GAGGAGAAAGUGGAAUCUUUA	1819	UAAAGAUUCCACUUUCUCCUC	1873	1456-1476
AD02003.um	GUUCAGGAUGAAGUUGAUGAA	1820	UUCAUCAACUUCAUCCUGAAC	1874	1822-1842
AD02004.um	GGUUGAUGAGCUGCUUCAGAA	1821	UUCUGAAGCAGCUCAUCAACC	1875	1833-1853
AD02005.um	GCCAAGGAUCAGUUAACGGAAA	1822	UUUCCGUAACUGAUCCUUGGC	1876	1899-1919
AD02006.um	GAUCUUUGACCGAAACGAAAA	1823	UUUUCGUUUCGGUCAAAAGAU	1877	1934-1954
AD02007.um	GAGGUUCUGGGUUGACAAUA	1824	UAUUUGUCAACCCAGAACCUC	1878	2111-2131
AD02008.um	GCACAGCAGCCUCUGAAGUUA	1825	UACUUCAGAGGCUGCUGUGC	1879	2471-2491
AD02860.um	CUUCCGAGGGGUAGAGUUUGA	1826	UCAAACUCUACCCCUCGGAAG	1880	684-704
AD02861.um	GAAGUGACAAUGUGGAUUCUA	1827	UAGAAUCCACAUUGUCACUUC	1881	725-745
AD02862.um	CUGAAGACAAAGUAGUAGAAA	1828	UUUCUACUACUUUGUCUUCAG	1882	812-832
AD02863.um	CAUUCAGGAUGAAGUUGAUGA	1829	UCAUCAACUUCAUCCUGAAUG	1883	1821-1841

AD02864.um	GGAGCAAAACUAUUCAGAUGA	1830	UCAUCUGAAUAGUUUUGCUC	1884	1854-1874
AD02865.um	CGAGGAGAUCUCUGAAGUGAA	1831	UUCACUUCAGAGAUCUCCUCG	1885	2139-2159
AD02866.um	CAAAAUCCAACCUACAAGUUA	1832	UAACUUGUAGGUUGGAUUUUG	1886	2422-2442

La Tabla 2 muestra determinadas secuencias de cadena antisentido y cadena sentido del agente de ARNi de la APP modificadas químicamente de la invención. En algunas realizaciones de los métodos de la invención, se administra un agente de ARNi con una secuencia de polinucleótidos que se muestra en la Tabla 2 a una célula y/o un sujeto. En algunas realizaciones de los métodos de la invención, se administra a un sujeto un agente de ARNi con una secuencia de polinucleótidos que se muestra en la Tabla 2. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNi administrado a un sujeto comprende una cadena doble identificada en una fila en la Tabla 2, columna uno, e incluye las modificaciones de secuencia que se muestran en las secuencias de cadena sentido y antisentido en la misma fila en la Tabla 2, columnas tres y seis, respectivamente. En algunas realizaciones de los métodos de la invención, una secuencia que se muestra en la Tabla 2 puede estar unida a (también se denomina “conjugada con” en el presente documento) un compuesto capaz de administrar el agente de ARNi a una célula y/o un tejido en un sujeto. Un ejemplo no limitante de un compuesto de suministro que puede usarse en determinadas realizaciones de la invención es un compuesto que contiene GalNAc o un compuesto que contiene GLS-15*. En la Tabla 2, la primera columna muestra la cadena doble AV n.º de las secuencias base, como se muestra en la Tabla 1. La Tabla 2 describe la cadena doble AV n.º y también muestra las modificaciones químicas incluidas en la secuencia sentido y antisentido de las cadenas dobles. Por ejemplo, la Tabla 1 muestra las secuencias base monocatenarias SEC ID N.º: 9 (sentido) y SEC ID N.º: 525 (antisentido), que juntas forman la cadena doble bicatenaria identificada como cadena doble AV n.º AV00622.um, y la Tabla 2 enumera la cadena doble AV n.º AV00622, lo que indica que la cadena doble de la SEC ID N.º: 1041 y la SEC ID N.º: 1299 incluye las secuencias base de la SEC ID N.º: 9 y la SEC ID N.º: 525, respectivamente, pero con las modificaciones químicas que se muestran en las secuencias sentido y antisentido que se muestran en las columnas tres y seis, respectivamente. La “cadena sentido n.º SS” en la columna dos de la Tabla 2 es el identificador asignado para la secuencia sentido (incluidas las modificaciones) que se muestra en la columna 3 de la misma fila. La “cadena antisentido n.º AS” en la columna cinco de la Tabla 2 es el identificador asignado para la secuencia antisentido (incluidas las modificaciones) que se muestra en la columna seis.

Tabla 2: Secuencias de cadena antisentido y cadena sentido del agente de ARNi de la APP modificado químicamente. Todas las secuencias se muestran en dirección 5' a 3'. Estas secuencias se utilizaron en determinados estudios con pruebas *in vitro* descritos en el presente documento.

Cadena doble AV n.º	Cadena sentido n.º SS	Secuencia sentido	SEC ID N.º	Cadena antisentido n.º AS	Secuencia antisentido	SEC ID N.º
AV00622	AV00622-SS	c*u*accugAfaCfuGfcagauca*a	1041	AV00622-AS	u*Uf*gaucUfgcagUfuCfaGfggu*a*g	1299
AV00623	AV00623-SS	c*u*gaacugCfaGfaUfcaccaau*a	1042	AV00623-AS	u*Af*uuggUfgaucUfgCfaGfuuc*a*g	1300
AV00624	AV00624-SS	c*a*gaucacCfaAfuGfugguaga*a	1043	AV00624-AS	u*Uf*cuacCfacauUfgGfuGfauc*u*g	1301
AV00625	AV00625-SS	c*a*uccccaCfuUfuGfugauucc*a	1044	AV00625-AS	u*Gf*gaauCfacaaAfgUfgGfgga*u*g	1302
AV00626	AV00626-SS	u*g*cuuaguUfgGfuGfaguugu*a	1045	AV00626-AS	u*Af*caaaCfucacCfaAfcUfaag*c*a	1303
AV00627	AV00627-SS	g*u*uccugaCfaAfgUfgcaauu*a	1046	AV00627-AS	u*Af*auuuGfcacuUfgUfcAfgga*a*c	1304
AV00628	AV00628-SS	u*u*ccugacAfaGfuGfcaauuc*a	1047	AV00628-AS	u*Gf*aaauUfgcacUfuGfuCfagg*a*a	1305
AV00629	AV00629-SS	u*c*cugacaAfgUfgCfaauuuc*a	1048	AV00629-AS	u*Af*gaauUfugcaCfuUfgUfcag*g*a	1306
AV00630	AV00630-SS	c*u*gacaagUfgCfaAfaucuuu*a	1049	AV00630-AS	u*Uf*aagaAfuugCfaCfuUfguc*a*g	1307
AV00631	AV00631-SS	a*c*aagugcAfaAfuUfcuuacac*a	1050	AV00631-AS	u*Gf*uguaAfgaauUfuGfcAfcuu*g*u	1308
AV00632	AV00632-SS	c*c*aggagaGfgAfuGfgauguuu*a	1051	AV00632-AS	u*Af*aacaUfccauCfcUfcUfccu*g*g	1309

AV00633	AV00633-SS	g*u*uccgagGfgGfuAfgaguuug*a	1052	AV00633-AS	u*Cf*aaacUfcuacCfcCfuCfpga*a*c	1310
AV00634	AV00634-SS	a*g*aaagugAfcAfaUfguggauu*a	1053	AV00634-AS	u*Af*auccAfcuuGfuCfaCfuuu*c*u	1311
AV00635	AV00635-SS	g*a*aagugaCfaAfuGfuggauuc*a	1054	AV00635-AS	u*Gf*aaucCfacuUfgUfcAfcuu*u*c	1312
AV00636	AV00636-SS	a*a*agugacAfaUfgUfggauucu*a	1055	AV00636-AS	u*Af*gaauCfcacaUfuGfuCfacu*u*u	1313
AV00637	AV00637-SS	g*g*gagugaAfgAfcAfaaguagu*a	1056	AV00637-AS	u*Af*cuacUfuuguCfuUfcAfcuc*c*c	1314
AV00638	AV00638-SS	g*g*agugaaGfaCfaAfaguagua*a	1057	AV00638-AS	u*Uf*acuaCfuugUfcUfuCfacu*c*c	1315
AV00639	AV00639-SS	g*a*gugaagAfcAfaAfguaguag*a	1058	AV00639-AS	u*Cf*uacuAfcuuuGfuCfuUfcac*u*c	1316
AV00640	AV00640-SS	a*g*ugaagaCfaAfaGfuaguaga*a	1059	AV00640-AS	u*Uf*cuacUfacuuUfgUfcUfuca*c*u	1317
AV00641	AV00641-SS	g*u*gaagacAfaAfgUfaguagaa*a	1060	AV00641-AS	u*Uf*ucuaCfuacuUfuGfuCfuuc*a*c	1318
AV00642	AV00642-SS	u*g*aagacaAfaGfuAfguagaag*a	1061	AV00642-AS	u*Cf*uucuAfcuacUfuUfgUfcuu*c*a	1319
AV00643	AV00643-SS	g*a*agacaaAfgUfaGfuagaagu*a	1062	AV00643-AS	u*Af*cuucUfacuaCfuUfuGfucu*u*c	1320
AV00644	AV00644-SS	g*a*caaaguAfgUfaGfaaguagc*a	1063	AV00644-AS	u*Gf*cuacUfucuaCfuAfcUfuug*u*c	1321
AV00645	AV00645-SS	g*a*agaagcCfgAfuGfaugacga*a	1064	AV00645-AS	u*Uf*cgucAfucanCfgGfcUfucu*u*c	1322
AV00646	AV00646-SS	c*c*ugaugcCfgUfuGfacaagua*a	1065	AV00646-AS	u*Uf*acuuGfucaaCfgGfcAfuca*g*g	1323
AV00647	AV00647-SS	g*u*cccaggUfcAfuGfagagaau*a	1066	AV00647-AS	u*Af*uucuCfucanGfaCfcUfggg*a*c	1324

AV00648	AV00648-SS	c*a*agcaaaGfaAfcUfugccuaa*a	1067	AV00648-AS	u*Uf*uaggCfaaguUfcUfuUfgcu*u*g	1325
AV00649	AV00649-SS	a*a*gcaaagAfaCfuUfgccuaaa*a	1068	AV00649-AS	u*Uf*uuagGfcaagUfuCfuUfugc*u*u	1326
AV00650	AV00650-SS	a*g*caaagaAfcUfuGfccuaaag*a	1069	AV00650-AS	u*Cf*uuuaGfgcaaGfuUfcUfuug*c*u	1327
AV00651	AV00651-SS	c*u*ugccuaAfaGfcUfgauaaga*a	1070	AV00651-AS	u*Uf*cuuaUfcagcUfuUfaGfgca*a*g	1328
AV00652	AV00652-SS	u*u*gccuaaAfgCfuGfauaagaa*a	1071	AV00652-AS	u*Uf*ucuuAfucagCfuUfuAfggc*a*a	1329
AV00653	AV00653-SS	g*c*ugauaaGfaAfgGfcaguuau*a	1072	AV00653-AS	u*Af*uaacUfgccuUfcUfuAfuca*g*c	1330
AV00654	AV00654-SS	c*u*gauaagAfaGfgCfaguuauc*a	1073	AV00654-AS	u*Gf*auaaCfugccUfuCfuUfauc*a*g	1331
AV00655	AV00655-SS	u*g*auaagaAfgGfcAfguuaucc*a	1074	AV00655-AS	u*Gf*gauaAfcugcCfuUfcUfuau*c*a	1332
AV00656	AV00656-SS	g*a*aggcagUfuAfuCfcagcauu*a	1075	AV00656-AS	u*Af*augcUfggauAfaCfuGfccu*u*c	1333
AV00657	AV00657-SS	c*a*ggagaaAfgUfgGfaaucuuu*a	1076	AV00657-AS	u*Af*aagaUfuccaCfuUfuCfucc*u*g	1334
AV00658	AV00658-SS	g*g*agaaagUfgGfaAfuuuugg*a	1077	AV00658-AS	u*Cf*caaaGfauucCfaCfuUfucu*c*c	1335
AV00659	AV00659-SS	g*a*aaguggAfaUfcUfuuggaac*a	1078	AV00659-AS	u*Gf*uuccAfaagaUfuCfcAfcuu*u*c	1336
AV00660	AV00660-SS	a*a*aguggaAfuCfuUfuggaaca*a	1079	AV00660-AS	u*Uf*guucCfaaagAfuUfcCfacu*u*u	1337
AV00661	AV00661-SS	g*u*ggauucUfuUfgGfaacagga*a	1080	AV00661-AS	u*Uf*ccugUfuccaAfaGfaUfucc*a*c	1338
AV00662	AV00662-SS	g*a*guggaaGfcCfaUfgcucaau*a	1081	AV00662-AS	u*Af*uugaGfcaugGfcUfuCfcac*u*c	1339

AV00663	AV00663-SS	g*c*cucgucAfcGfuGfuucaua*a	1082	AV00663-AS	u*Uf*auugAfacacGfuGfaCfgag*g*c	1340
AV00664	AV00664-SS	c*c*ucgucaCfgUfgUfucaauau*a	1083	AV00664-AS	u*Af*uauuGfaacaCfgUfgAfcga*g*g	1341
AV00665	AV00665-SS	u*c*gucacgUfgUfuCfaauaugc*a	1084	AV00665-AS	u*Gf*cauaUfugaaCfaCfgUfgac*g*a	1342
AV00666	AV00666-SS	c*g*ucacguGfuUfcAfauaugcu*a	1085	AV00666-AS	u*Af*gcauAfuugaAfcAfcGfuga*c*g	1343
AV00667	AV00667-SS	c*u*aaagcaUfuUfcGfagcaugu*a	1086	AV00667-AS	u*Af*caugCfucgaAfaUfgCfuuu*a*g	1344
AV00668	AV00668-SS	a*c*acaccuCfcGfuGfugauuuu*a	1087	AV00668-AS	u*Uf*aaauCfacacGfgAfgGfugu*g*u	1345
AV00669	AV00669-SS	g*g*agauucAfgGfaUfgaaguug*a	1088	AV00669-AS	u*Cf*aacuUfcaucCfuGfaAfucu*c*c	1346
AV00670	AV00670-SS	g*a*gauucaGfgAfuGfaaguuga*a	1089	AV00670-AS	u*Uf*caacUfucauCfcUfgAfauc*u*c	1347
AV00671	AV00671-SS	a*g*auucagGfaUfgAfaguugau*a	1090	AV00671-AS	u*Af*ucaaCfuucaUfcCfuGfaau*c*u	1348
AV00672	AV00672-SS	g*a*uucaggAfuGfaAfguugaug*a	1091	AV00672-AS	u*Cf*aucaAfcuucAfuCfcUfgaa*u*c	1349
AV00673	AV00673-SS	a*u*ucaggaUfgAfaGfuugauga*a	1092	AV00673-AS	u*Uf*caucAfacuuCfaUfcCfuga*a*u	1350
AV00674	AV00674-SS	a*g*uugaugAfgCfuGfcuucaga*a	1093	AV00674-AS	u*Uf*cugaAfgcagCfuCfaUfcaa*c*u	1351
AV00675	AV00675-SS	a*g*agcaaaAfcUfaUfucagaug*a	1094	AV00675-AS	u*Cf*aucuGfaauaGfuUfuUfgcu*c*u	1352
AV00676	AV00676-SS	a*g*caaacUfaUfuCfagaugac*a	1095	AV00676-AS	u*Gf*ucauUfugaaUfaGfuUfuug*c*u	1353
AV00677	AV00677-SS	a*a*cuauucAfgAfuGfacgucuu*a	1096	AV00677-AS	u*Af*agacGfucauCfuGfaAfuag*u*u	1354

AV00678	AV00678-SS	g*u*cuuggcCfaAfcAfugauuag*a	1097	AV00678-AS	u*Cf*uaauCfauguUfgGfcCfaag*a*c	1355
AV00679	AV00679-SS	u*c*uuggccAfaCfaUfgauuagu*a	1098	AV00679-AS	u*Af*cuaaUfcaugUfuGfgCfaa*g*a	1356
AV00680	AV00680-SS	c*u*uggccaAfcAfuGfauuagug*a	1099	AV00680-AS	u*Cf*acuaAfucanGfuUfgGfcca*a*g	1357
AV00681	AV00681-SS	a*a*caugauUfaGfuGfaaccaag*a	1100	AV00681-AS	u*Cf*uuggUfucacUfaAfuCfaug*u*u	1358
AV00682	AV00682-SS	u*a*gugaacCfaAfgGfaucaguu*a	1101	AV00682-AS	u*Af*acugAfuccuUfgGfuUfcac*u*a	1359
AV00683	AV00683-SS	g*u*gaaccaAfgGfaUfcaguuac*a	1102	AV00683-AS	u*Gf*uaacUfgaucCfuUfgGfuuc*a*c	1360
AV00684	AV00684-SS	a*c*caaggaUfcAfgUfuacggaa*a	1103	AV00684-AS	u*Uf*uccgUfaacuGfaUfcCfuug*g*u	1361
AV00685	AV00685-SS	c*c*aaggauCfaGfuUfacggaaa*a	1104	AV00685-AS	u*Uf*uuccGfuaacUfgAfuCfcuu*g*g	1362
AV00686	AV00686-SS	c*a*ucuuugAfcCfgAfaacgaaa*a	1105	AV00686-AS	u*Uf*uucgUfuucgGfuCfaAfaga*u*g	1363
AV00687	AV00687-SS	a*u*cuuugaCfcGfaAfacgaaaa*a	1106	AV00687-AS	u*Uf*uuucGfuucGfgUfcAfaag*a*u	1364
AV00688	AV00688-SS	c*c*agccaaCfaCfaGfaaacga*a	1107	AV00688-AS	u*Uf*cguuUfucugUfgUfuGfgcu*g*g	1365
AV00689	AV00689-SS	c*a*gccaacAfcAfgAfaaacgaa*a	1108	AV00689-AS	u*Uf*ucguUfuucuGfuGfuUfggc*u*g	1366
AV00690	AV00690-SS	c*a*gguuuGfgGfuUfgacaaau*a	1109	AV00690-AS	u*Af*uuugUfcaacCfcAfgAfacc*u*g	1367
AV00691	AV00691-SS	u*u*cuggguUfgAfcAfaauauca*a	1110	AV00691-AS	u*Uf*gauaUfuuguCfaAfcCfcag*a*a	1368
AV00692	AV00692-SS	c*g*gaggagAfuCfuCfugaagug*a	1111	AV00692-AS	u*Cf*acuuCfagagAfuCfuCfcuc*c*g	1369

AV00693	AV00693-SS	g*g*aggagaUfcUfcUfgaaguga*a	1112	AV00693-AS	u*Uf*cacuUfcagaGfaUfcUfccu*c*c	1370
AV00694	AV00694-SS	a*u*caccuuGfgUfgAfugcugaa*a	1113	AV00694-AS	u*Uf*ucagCfaucaCfcAfaGfgug*a*u	1371
AV00695	AV00695-SS	a*c*auccauUfcAfuCfauggugu*a	1114	AV00695-AS	u*Af*caccAfugauGfaAfuGfgau*g*u	1372
AV00696	AV00696-SS	g*a*aaauccAfaCfcUfacaaguu*a	1115	AV00696-AS	u*Af*acuuGfuaggUfuGfgAfuuu*u*c	1373
AV00697	AV00697-SS	a*a*guucuuUfgAfgCfagaugca*a	1116	AV00697-AS	u*Uf*gcauCfugcuCfaAfaGfaac*u*u	1374
AV00698	AV00698-SS	u*u*ugagcaGfaUfgCfagaacua*a	1117	AV00698-AS	u*Uf*aguuCfugcaUfcUfgCfuca*a*a	1375
AV00699	AV00699-SS	c*c*acagcaGfcCfuCfugaaguu*a	1118	AV00699-AS	u*Af*acuuCfagagGfcUfgCfugu*g*g	1376
AV00700	AV00700-SS	a*c*agcagcCfuCfuGfaaguugg*a	1119	AV00700-AS	u*Cf*caacUfucagAfgGfcUfgcu*g*u	1377
AV00701	AV00701-SS	g*u*uggacaGfcAfaAfaccuug*a	1120	AV00701-AS	u*Cf*aaugGfuuuuGfcUfgUfcca*a*c	1378
AV00702	AV00702-SS	g*a*cagcaaAfaCfcAfuugcuuc*a	1121	AV00702-AS	u*Gf*aagcAfauggUfuUfuGfcug*u*c	1379
AV00703	AV00703-SS	a*g*caaacCfaUfuGfcuucacu*a	1122	AV00703-AS	u*Af*gugaAfgcaaUfgGfuUfuug*c*u	1380
AV00704	AV00704-SS	c*a*ucggugUfcCfaUfuauaga*a	1123	AV00704-AS	u*Uf*cuauAfaaugGfaCfaCfcga*u*g	1381
AV00705	AV00705-SS	c*g*guguccAfuUfuAfuagaaua*a	1124	AV00705-AS	u*Uf*auucUfauaaAfuGfgAfcac*c*g	1382
AV00706	AV00706-SS	u*u*uuaugaUfuUfaCfucauuau*a	1125	AV00706-AS	u*Af*uaauGfaguaAfaUfcAfuaa*a*a	1383
AV00707	AV00707-SS	u*u*acucauUfaUfcGfccuuuug*a	1126	AV00707-AS	u*Cf*aaaaGfgcgaUfaAfuGfagu*a*a	1384

AV00708	AV00708-SS	u*u*ugacagCfuGfuGfcuguaac*a	1127	AV00708-AS	u*Gf*uuacAfgcacAfgCfuGfuca*a*a	1385
AV00709	AV00709-SS	g*a*cagcugUfgCfuGfuaacaca*a	1128	AV00709-AS	u*Uf*guguUfacagCfaCfaGfcug*u*c	1386
AV00710	AV00710-SS	g*c*ugugcuGfuAfaCfacaagua*a	1129	AV00710-AS	u*Uf*acuuGfuguuAfcAfgCfaca*g*c	1387
AV00711	AV00711-SS	c*a*aguagaUfgCfcUfgaacuug*a	1130	AV00711-AS	u*Cf*aaguUfcaggCfaUfcUfacu*u*g	1388
AV00712	AV00712-SS	g*a*ugccugAfaCfuUfgaauuaa*a	1131	AV00712-AS	u*Uf*uaauUfcaagUfuCfaGfgca*u*c	1389
AV00713	AV00713-SS	u*a*cuacauUfaUfuAfauggguu*a	1132	AV00713-AS	u*Af*accAfuuaaUfaAfuGfuag*u*a	1390
AV00714	AV00714-SS	a*c*auuauuAfaUfgGfguuuugu*a	1133	AV00714-AS	u*Af*caaaAfcccaUfuAfaUfaau*g*u	1391
AV00715	AV00715-SS	u*g*uaaagaAfuUfuAfgcuguau*a	1134	AV00715-AS	u*Af*uacaGfcuaaAfuUfcUfuua*c*a	1392
AV00716	AV00716-SS	g*u*aaagaaUfuUfaGfcuguauc*a	1135	AV00716-AS	u*Gf*auacAfgcuaAfaUfuCfuuu*a*c	1393
AV00717	AV00717-SS	u*a*aagaauUfuAfgCfugauuca*a	1136	AV00717-AS	u*Uf*gauaCfagcuAfaAfuUfcuu*u*a	1394
AV00718	AV00718-SS	a*a*gaauuuAfgCfuGfuaucaaa*a	1137	AV00718-AS	u*Uf*uugaUfacagCfuAfaAfuuc*u*u	1395
AV00719	AV00719-SS	a*g*auuuuaGfcUfgUfaucaaac*a	1138	AV00719-AS	u*Gf*uuugAfuacaGfcUfaAfauu*c*u	1396
AV00720	AV00720-SS	g*a*auuuagCfuGfuAfuaaacu*a	1139	AV00720-AS	u*Af*guuuGfauacAfgCfuAfaau*u*c	1397
AV00721	AV00721-SS	u*u*agcuguAfuCfaAfacuagug*a	1140	AV00721-AS	u*Cf*acuaGfuuugAfuAfcAfgcu*a*a	1398
AV00722	AV00722-SS	a*a*acuaguGfcAfuGfaauagau*a	1141	AV00722-AS	u*Af*ucuaUfucauGfcAfcUfagu*u*u	1399

AV00723	AV00723-SS	a*a*cuagugCfaUfgAfaugauu*a	1142	AV00723-AS	u*Af*aucuAfuucaUfgCfaCfuag*u*u	1400
AV00724	AV00724-SS	a*c*uagugcAfuGfaAfuagauuc*a	1143	AV00724-AS	u*Gf*aaucUfauucAfuGfcAfcua*g*u	1401
AV00725	AV00725-SS	g*u*gcaugaAfuAfgAfuucucuc*a	1144	AV00725-AS	u*Gf*agagAfaucuAfuUfcAfugc*a*c	1402
AV00726	AV00726-SS	u*g*aaugaUfuCfuCfuccugau*a	1145	AV00726-AS	u*Af*ucagGfagagAfaUfcUfauu*c*a	1403
AV00727	AV00727-SS	a*a*uagauuCfuCfuCfcugauua*a	1146	AV00727-AS	u*Uf*aaucAfggagAfgAfaUfcua*u*u	1404
AV00728	AV00728-SS	a*u*agauucUfcUfcCfugauuau*a	1147	AV00728-AS	u*Af*uaauCfaggaGfaGfaAfucu*a*u	1405
AV00729	AV00729-SS	u*a*gauucuCfuCfcUfgauuauu*a	1148	AV00729-AS	u*Af*auaaUfcaggAfgAfgAfauc*u*a	1406
AV00730	AV00730-SS	u*u*cucuccUfgAfuUfauuuauuc*a	1149	AV00730-AS	u*Gf*auaaAfuaauCfaGfgAfgag*a*a	1407
AV00731	AV00731-SS	a*g*ccaguuGfuAfuAfuauuucu*a	1150	AV00731-AS	u*Af*gaauAfauiuAfcAfaCfugg*c*u	1408
AV00799	AV00799-SS	g*c*gccaugUfcCfcAfaaguuaa*u	1151	AV00799-AS	a*Uf*aaacUfuuggGfaCfaUfggc*g*c	1409
AV00800	AV00800-SS	u*u*gcccgaGfaUfcCfuguuaaa*u	1152	AV00800-AS	a*Uf*uaaaCfaggaUfcUfcGfggc*a*a	1410
AV00801	AV00801-SS	c*u*ucccgGfaAfuGfgagaguu*u	1153	AV00801-AS	a*Af*acucUfccauUfcAfcGfgga*a*g	1411
AV00802	AV00802-SS	c*a*ggauauGfaAfgUfucaucau*u	1154	AV00802-AS	a*Af*ugauGfaacuUfcAfuAfucc*u*g	1412
AV00803	AV00803-SS	c*a*guacacAfuCfcAfuucauca*u	1155	AV00803-AS	a*Uf*gaugAfauggAfuGfuGfuac*u*g	1413
AV04826	AV04826-SS	c*a*agucuaCfcCfuGfaacugc*a*a	1156	AV04826-AS	u*Uf*gcagUfucagGfgUfaGfacu*u*g	1414

AV04827	AV04827-SS	g*g*aacugcAfgAfuCfaccau*g*a	1157	AV04827-AS	u*Cf*auugGfugauCfuGfcAfguu*c*c	1415
AV04828	AV04828-SS	c*a*acugcaGfaUfcAfccaaug*u*a	1158	AV04828-AS	u*Af*cauuGfgugaUfcUfgCfagu*u*g	1416
AV04829	AV04829-SS	c*c*agaucaCfcAfaUfguggua*g*a	1159	AV04829-AS	u*Cf*uaCfc(aUNA)cauuGfgUfgAfucu*g*g	1417
AV04830	AV04830-SS	g*g*aucaccAfaUfgUfgguaga*a*a	1160	AV04830-AS	u*Uf*ucuaCfcacaUfuGfgUfgau*c*c	1418
AV04831	AV04831-SS	c*a*ucaccaAfuGfuGfguagaa*g*a	1161	AV04831-AS	u*Cf*uucuAfccacAfuUfgGfuga*u*g	1419
AV04832	AV04832-SS	g*c*auccagAfaCfuGfgugcaa*g*a	1162	AV04832-AS	u*Cf*uuGfc(aUNA)ccagUfuCfuGfgau*g*c	1420
AV04833	AV04833-SS	g*u*gcuuagUfuGfgUfgaguuu*g*a	1163	AV04833-AS	u*Cf*aaacUfcaccAfaCfuAfagc*a*c	1421
AV04834	AV04834-SS	g*u*uaguugGfuGfaGfuuuua*a*a	1164	AV04834-AS	u*Uf*uacaAfacucAfcCfaAfcua*a*c	1422
AV04835	AV04835-SS	g*a*gugaugCfcCfuUfcucguu*c*a	1165	AV04835-AS	u*Gf*aaCfg(aUNA)gaagGfgCfaUfcac*u*c	1423
AV04836	AV04836-SS	g*g*ugaugcCfcUfuCfucguuc*c*a	1166	AV04836-AS	u*Gf*gaAfc(gUNA)agaaGfgGfcAfuca*c*c	1424
AV04837	AV04837-SS	g*g*acaaguGfcAfaAfuucuua*c*a	1167	AV04837-AS	u*Gf*uaagAfauuuGfcAfcUfugu*c*c	1425
AV04838	AV04838-SS	c*a*caagugCfaAfaUfucuuac*a*a	1168	AV04838-AS	u*Uf*guaaGfaauuUfgCfaCfuug*u*g	1426
AV04839	AV04839-SS	g*a*agugcaAfaUfuCfuacac*c*a	1169	AV04839-AS	u*Gf*guguAfagaaUfuUfgCfacu*u*c	1427
AV04840	AV04840-SS	g*a*gugcaaAfuUfcUfuacacc*a*a	1170	AV04840-AS	u*Uf*ggugUfaagaAfuUfuGfcac*u*c	1428
AV04841	AV04841-SS	c*a*guaccaAfcUfuGfcaugac*u*a	1171	AV04841-AS	u*Af*gucaUfgcaaGfuUfgGfuac*u*g	1429

AV04842	AV04842-SS	g*g*uaccaaCfuUfgCfaugacu*a*a	1172	AV04842-AS	u*Uf*agucAfugcaAfgUfuGfgua*c*c	1430
AV04843	AV04843-SS	c*u*accaacUfuGfcAfugacua*c*a	1173	AV04843-AS	u*Gf*uaguCfaugcAfaGfuUfggu*a*g	1431
AV04844	AV04844-SS	g*u*gcaugaCfuAfcGfgcaugu*u*a	1174	AV04844-AS	u*Af*acauGfccguAfgUfcAfugc*a*c	1432
AV04845	AV04845-SS	g*a*gaguuuGfuGfuGfuugccc*a*a	1175	AV04845-AS	u*Uf*ggGfc(aUNA)acacAfcAfaAfcuc*u*c	1433
AV04846	AV04846-SS	g*g*aagaaaGfuGfaCfaaugug*g*a	1176	AV04846-AS	u*Cf*cacaUfugucAfcUfuUfcuu*c*c	1434
AV04847	AV04847-SS	c*a*agaaagUfgAfcAfaugugg*a*a	1177	AV04847-AS	u*Uf*ccacAfuuguCfaCfuUfucu*u*g	1435
AV04848	AV04848-SS	g*a*gugacaAfuGfuGfgauucu*g*a	1178	AV04848-AS	u*Cf*agaaUfccacAfuUfgUfcac*u*c	1436
AV04849	AV04849-SS	c*u*gacaauGfuGfgAfuucugc*u*a	1179	AV04849-AS	u*Af*gcagAfauccAfcAfuUfguc*a*g	1437
AV04850	AV04850-SS	g*g*augggaGfuGfaAfgacaaa*g*a	1180	AV04850-AS	u*Cf*uuugUfcuucAfcUfcCfcu*c*c	1438
AV04851	AV04851-SS	c*a*ugggagUfgAfaGfacaaag*u*a	1181	AV04851-AS	u*Af*cuuuGfucuuCfaCfuCfcca*u*g	1439
AV04852	AV04852-SS	c*a*agccgaUfgAfuGfacgagg*a*a	1182	AV04852-AS	u*Uf*ccUfc(gUNA)ucauCfaUfcGfgcu*u*g	1440
AV04853	AV04853-SS	c*a*ggauggUfgAfuGfagguag*a*a	1183	AV04853-AS	u*Uf*cuacCfucauCfaCfcAfucc*u*g	1441
AV04854	AV04854-SS	g*g*uggaagAfgGfuGfguucga*g*a	1184	AV04854-AS	u*Cf*ucGfa(aUNA)ccacCfuCfuUfcca*c*c	1442
AV04855	AV04855-SS	c*c*ccauuuCfcAfgAfaagcca*a*a	1185	AV04855-AS	u*Uf*uggcUfuucuGfgAfaAfggg*g*g	1443
AV04856	AV04856-SS	c*g*ucaugaGfaGfaAfugggaa*g*a	1186	AV04856-AS	u*Cf*uuCfc(cUNA)auucUfcUfcAfuga*c*g	1444

AV04857	AV04857-SS	c*c*aaagaaCfuUfgCfcuaaag*c*a	1187	AV04857-AS	u*Gf*cuuuAfggcaAfgUfuCfuuu*g*g	1445
AV04858	AV04858-SS	g*a*gaacuuGfcCfuAfaagcug*a*a	1188	AV04858-AS	u*Uf*cagcUfuuagGfcAfaGfuuc*u*c	1446
AV04859	AV04859-SS	g*c*uugccuAfaAfgCfugauaa*g*a	1189	AV04859-AS	u*Cf*uuauCfagcuUfuAfgGfcaa*g*c	1447
AV04860	AV04860-SS	g*a*agcugaUfaAfgAfaggcag*u*a	1190	AV04860-AS	u*Af*cuGfc(cUNA)uucuUfaUfcAfgcu*u*c	1448
AV04861	AV04861-SS	g*a*gcugauAfaGfaAfggcagu*u*a	1191	AV04861-AS	u*Af*acUfg(cUNA)cuucUfuAfuCfagc*u*c	1449
AV04862	AV04862-SS	g*g*cugauaAfgAfaGfgcaguu*a*a	1192	AV04862-AS	u*Uf*aacuGfccuuCfuUfaUfcag*c*c	1450
AV04863	AV04863-SS	g*a*gaaggcAfgUfuAfuccagc*a*a	1193	AV04863-AS	u*Uf*gcUfg(gUNA)auaaCfuGfcCfuuc*u*c	1451
AV04864	AV04864-SS	g*g*gagaaaGfuGfgAfaucuuu*g*a	1194	AV04864-AS	u*Cf*aaagAfuuccAfcUfuUfcuc*c*c	1452
AV04865	AV04865-SS	c*a*gaaaguGfgAfaUfcuuugg*a*a	1195	AV04865-AS	u*Uf*ccaaAfgauuCfcAfcUfuuc*u*g	1453
AV04866	AV04866-SS	g*g*aaagugGfaAfuCfuugga*a*a	1196	AV04866-AS	u*Uf*uccaAfagauUfcCfaCfuuu*c*c	1454
AV04867	AV04867-SS	g*u*augagcGfcAfuGfaaucag*u*a	1197	AV04867-AS	u*Af*cugaUfucanGfcGfcUfcu*a*c	1455
AV04868	AV04868-SS	c*u*cucucuCfcCfuGfcucuac*a*a	1198	AV04868-AS	u*Uf*guagAfgcagGfgAfgAfgag*a*g	1456
AV04869	AV04869-SS	c*a*ggagauUfcAfgGfauagag*u*a	1199	AV04869-AS	u*Af*cuucAfuccuGfaAfuCfucc*u*g	1457
AV04870	AV04870-SS	g*a*ggaugaAfgUfuGfaugagc*u*a	1200	AV04870-AS	u*Af*gcucAfucaaCfuUfcAfucc*u*c	1458
AV04871	AV04871-SS	g*g*cugcuuCfaGfaAfagagca*a*a	1201	AV04871-AS	u*Uf*ugcuCfuucUfgAfaGfcag*c*c	1459

AV04872	AV04872-SS	g*a*gaaagaGfcAfaAfacuauu*c*a	1202	AV04872-AS	u*Gf*aauaGfuuuuGfcUfcUfuuc*u*c	1460
AV04873	AV04873-SS	g*a*agagcaAfaAfcUfauucag*a*a	1203	AV04873-AS	u*Uf*cugaAfuaguUfuUfgCfucu*u*c	1461
AV04874	AV04874-SS	g*a*gagcaaAfaCfuAfuucaga*u*a	1204	AV04874-AS	u*Af*ucugAfaugUfuUfuGfcuc*u*c	1462
AV04875	AV04875-SS	g*g*augacgUfcUfuGfgccaac*a*a	1205	AV04875-AS	u*Uf*guUfg(gUNA)ccaaGfaCfGUfcau*c*c	1463
AV04876	AV04876-SS	g*u*ggccaaCfaUfgAfuagug*a*a	1206	AV04876-AS	u*Uf*cacuAfaucaUfgUfuGfgcc*a*c	1464
AV04877	AV04877-SS	c*g*ccaacaUfgAfuUfagugaa*c*a	1207	AV04877-AS	u*Gf*uucaCfuauCfaUfgUfugg*c*g	1465
AV04878	AV04878-SS	c*c*caacauGfaUfuAfgugaac*c*a	1208	AV04878-AS	u*Gf*guUfc(aUNA)cuaaUfcAfuGfuug*g*g	1466
AV04879	AV04879-SS	g*u*agugaaCfcAfaGfgaucag*u*a	1209	AV04879-AS	u*Af*cugaUfccuuGfgUfuCfacu*a*c	1467
AV04880	AV04880-SS	g*g*ugaaccAfaGfgAfucaguu*a*a	1210	AV04880-AS	u*Uf*aacuGfauccUfuGfgUfuca*c*c	1468
AV04881	AV04881-SS	g*g*aaccaaGfgAfuCfaguuaac*g*a	1211	AV04881-AS	u*Cf*guaaCfugauCfcUfuGfguu*c*c	1469
AV04882	AV04882-SS	g*a*aggaucAfgUfuAfcggaaa*c*a	1212	AV04882-AS	u*Gf*uuUfc(cUNA)guaaCfuGfaUfccu*u*c	1470
AV04883	AV04883-SS	g*a*ggaucaGfuUfaCfggaaac*g*a	1213	AV04883-AS	u*Cf*guUfu(cUNA)cguaAfcUfgAfucc*u*c	1471
AV04884	AV04884-SS	c*g*aucaguUfaCfGfaaacga*u*a	1214	AV04884-AS	u*Af*ucguUfuccgUfaAfcUfgau*c*g	1472
AV04885	AV04885-SS	g*c*aucuuuGfaCfcGfaaacga*a*a	1215	AV04885-AS	u*Uf*ucguUfucggUfcAfaAfgau*g*c	1473
AV04886	AV04886-SS	g*c*uuugacCfGfaAfcgaaaa*c*a	1216	AV04886-AS	u*Gf*uuuuCfguuuCfGfGfuCfaaa*g*c	1474

AV04887	AV04887-SS	g*g*aguucaGfcCfuGfgacgau*c*a	1217	AV04887-AS	u*Gf*auCfg(uUNA)ccagGfcUfgAfacu*c*c	1475
AV04888	AV04888-SS	g*g*ccaacaCfaGfaAfaacgaa*g*a	1218	AV04888-AS	u*Cf*uucgUfuuucUfgUfgUfugg*c*c	1476
AV04889	AV04889-SS	g*g*guucugGfgUfuGfacaau*a*a	1219	AV04889-AS	u*Uf*auuuGfucaaCfcCfaGfaac*c*c	1477
AV04890	AV04890-SS	g*c*uggguuGfaCfaAfaauca*a*a	1220	AV04890-AS	u*Uf*ugauAfuuugUfcAfaCfcca*g*c	1478
AV04891	AV04891-SS	g*u*ggguugAfcAfaAfaaucaa*g*a	1221	AV04891-AS	u*Cf*uugaUfauuuGfuCfaAfccc*a*c	1479
AV04892	AV04892-SS	c*a*ggagauCfuCfuGfaaguga*a*a	1222	AV04892-AS	u*Uf*ucacUfucagAfgAfuCfucc*u*g	1480
AV04893	AV04893-SS	c*g*agauCuCfuGfaAfgugaag*a*a	1223	AV04893-AS	u*Uf*cuucAfcuucAfgAfgAfucu*c*g	1481
AV04894	AV04894-SS	c*a*cagugaUfcGfuCfaucacc*u*a	1224	AV04894-AS	u*Af*ggugAfugacGfaUfcAfcug*u*g	1482
AV04895	AV04895-SS	g*g*ugaucgUfcAfuCfaccuug*g*a	1225	AV04895-AS	u*Cf*caAfg(gUNA)ugauGfaCfgAfuca*c*c	1483
AV04896	AV04896-SS	g*u*cgucauCfaCfcUfugguga*u*a	1226	AV04896-AS	u*Af*ucacCfaaggUfgAfuGfacg*a*c	1484
AV04897	AV04897-SS	g*c*gucauCfcCfuUfggugau*g*a	1227	AV04897-AS	u*Cf*auCfa(cUNA)caagGfuGfaUfgac*g*c	1485
AV04898	AV04898-SS	g*a*ccuuggUfgAfuGfcugaag*a*a	1228	AV04898-AS	u*Uf*cuucAfgcauCfaCfcAfagg*u*c	1486
AV04899	AV04899-SS	g*u*ucaucaUfgGfuGfuggugg*a*a	1229	AV04899-AS	u*Uf*ccAfc(cUNA)acacCfaUfgAfuga*a*c	1487
AV04900	AV04900-SS	g*g*aaaauCfaAfcCfuacaag*u*a	1230	AV04900-AS	u*Af*cuugUfagguUfgGfaUfuuu*c*c	1488
AV04901	AV04901-SS	g*a*aauccaAfcCfuAfcaaguu*c*a	1231	AV04901-AS	u*Gf*aacuUfguagGfuUfgGfauu*u*c	1489

AV04902	AV04902-SS	g*a*auccaaCfcUfaCfaaguuc*u*a	1232	AV04902-AS	u*Af*gaacUfuguaGfgUfuGfgau*u*c	1490
AV04903	AV04903-SS	g*c*caaccuAfcAfaGfuucuuu*g*a	1233	AV04903-AS	u*Cf*aaagAfacuuGfuAfgGfuug*g*c	1491
AV04904	AV04904-SS	g*c*aaccuaCfaAfgUfucuuug*a*a	1234	AV04904-AS	u*Uf*caaaGfaacuUfgUfaGfguu*g*c	1492
AV04905	AV04905-SS	g*a*ccuacaAfgUfuCfuugag*c*a	1235	AV04905-AS	u*Gf*cucaAfagaaCfuUfgUfagg*u*c	1493
AV04906	AV04906-SS	g*c*aaguucUfuUfgAfgcagau*g*a	1236	AV04906-AS	u*Cf*auCfu(gUNA)cucaAfaGfaAfcuu*g*c	1494
AV04907	AV04907-SS	c*c*cucugaAfgUfuGfgacagc*a*a	1237	AV04907-AS	u*Uf*gcUfg(uUNA)ccaaCfuUfcAfgag*g*g	1495
AV04908	AV04908-SS	g*g*uuggacAfgCfaAfaaccu*u*a	1238	AV04908-AS	u*Af*auggUfuugCfuGfuCfcaa*c*c	1496
AV04909	AV04909-SS	g*a*gcaaaaCfcAfuUfgcuuca*c*a	1239	AV04909-AS	u*Gf*ugAfa(gUNA)caauGfgUfuUfugc*u*c	1497
AV04910	AV04910-SS	g*a*aaccuUfgCfuUfcacuac*c*a	1240	AV04910-AS	u*Gf*guAfg(uUNA)gaagCfaAfuGfguu*u*c	1498
AV04911	AV04911-SS	g*c*ccaucgGfuGfuCfcuuua*u*a	1241	AV04911-AS	u*Af*uaaaUfggacAfcCfgAfugg*g*c	1499
AV04912	AV04912-SS	g*c*aucgguGfuCfcAfuuuua*g*a	1242	AV04912-AS	u*Cf*uauaAfauggAfcAfcCfgau*g*c	1500
AV04913	AV04913-SS	g*c*ggugucCfaUfuUfauagaa*u*a	1243	AV04913-AS	u*Af*uucuAfuaaaUfgGfaCfacc*g*c	1501
AV04914	AV04914-SS	g*c*guuuuaUfgAfuUfuacuca*u*a	1244	AV04914-AS	u*Af*ugagUfaaaCfaUfaAfaac*g*c	1502
AV04915	AV04915-SS	g*g*uuuuauGfaUfuUfacucau*u*a	1245	AV04915-AS	u*Af*augaGfuaaaUfcAfuAfaaa*c*c	1503
AV04916	AV04916-SS	c*u*uuuaugAfuUfuAfcucau*u*a	1246	AV04916-AS	u*Uf*aaugAfguaaAfuCfaUfaaa*a*g	1504

AV04917	AV04917-SS	g*u*augauuUfaCfuCfauuau*c*a	1247	AV04917-AS	u*Cf*gauaAfugagUfaAfaUfcu*a*c	1505
AV04918	AV04918-SS	g*g*auuuacUfcAfuUfaucgcc*u*a	1248	AV04918-AS	u*Af*ggCfg(aUNA)uaauGfaGfuAfaau*c*c	1506
AV04919	AV04919-SS	g*u*uacucaUfuAfuCfGCCuuu*u*a	1249	AV04919-AS	u*Af*aaagGfcgauAfaUfgAfgua*a*c	1507
AV04920	AV04920-SS	g*a*cucuuAfuCfGCfcuuug*a*a	1250	AV04920-AS	u*Uf*caaaAfggcgAfuAfaUfgag*u*c	1508
AV04921	AV04921-SS	g*c*ucauuUfcGfcCfuuuuga*c*a	1251	AV04921-AS	u*Gf*ucaaAfaggcGfaUfaAfuga*g*c	1509
AV04922	AV04922-SS	g*u*cauuauCfGCfcUfuugac*a*a	1252	AV04922-AS	u*Uf*gucaAfaaggCfGAfuAfaug*a*c	1510
AV04923	AV04923-SS	g*u*uaucgcCfuUfuUfgacagc*u*a	1253	AV04923-AS	u*Af*gcUfg(uUNA)caaaAfgGfcGfaua*a*c	1511
AV04924	AV04924-SS	g*u*uuugacAfgCfuGfugcugu*a*a	1254	AV04924-AS	u*Uf*acagCfacagCfuGfuCfaaa*a*c	1512
AV04925	AV04925-SS	g*u*uugacaGfcUfgUfgcugua*a*a	1255	AV04925-AS	u*Uf*uacaGfcacaGfcUfgUfcaa*a*c	1513
AV04926	AV04926-SS	c*u*gcuguaAfcAfcAfaguaga*u*a	1256	AV04926-AS	u*Af*ucuaCfuuguGfuUfaCfagc*a*g	1514
AV04927	AV04927-SS	g*g*cuguaaCfaCfaAfguagau*g*a	1257	AV04927-AS	u*Cf*aucuAfcuugUfgUfuAfcag*c*c	1515
AV04928	AV04928-SS	c*c*uguaacAfcAfaGfuagaug*c*a	1258	AV04928-AS	u*Gf*caucUfacuuGfuGfuUfaca*g*g	1516
AV04929	AV04929-SS	g*g*uaacacAfaGfuAfgaugcc*u*a	1259	AV04929-AS	u*Af*ggCfa(uUNA)cuacUfuGfuGfuua*c*c	1517
AV04930	AV04930-SS	g*a*cacaagUfaGfaUfgccuga*a*a	1260	AV04930-AS	u*Uf*ucAfg(gUNA)caucUfaCfuUfgug*u*c	1518
AV04931	AV04931-SS	g*c*acaaguAfgAfuGfccugaa*c*a	1261	AV04931-AS	u*Gf*uuCfa(gUNA)gcacCfuAfcUfugu*g*c	1519

AV04932	AV04932-SS	g*u*gccugaAfcUfuGfaauaa*u*a	1262	AV04932-AS	u*Af*uuaaUfucaaGfuUfcAfggc*a*c	1520
AV04933	AV04933-SS	g*g*ccugaaCfuUfgAfaauaa*u*c*a	1263	AV04933-AS	u*Gf*auuaAfuucaAfgUfuCfagg*c*c	1521
AV04934	AV04934-SS	c*c*cugaacUfuGfaAfuuauc*c*a	1264	AV04934-AS	u*Gf*gauuAfaaucAfaGfuUfcag*g*g	1522
AV04935	AV04935-SS	g*c*ugaacuUfgAfaUfuaaucc*a*a	1265	AV04935-AS	u*Uf*ggauUfaauuCfaAfgUfuca*g*c	1523
AV04936	AV04936-SS	g*c*acaucaGfuAfaUfgauuc*u*a	1266	AV04936-AS	u*Af*gaauAfcauuAfcUfgAfugu*g*c	1524
AV04937	AV04937-SS	g*a*ucucucUfuUfaCfauuug*g*a	1267	AV04937-AS	u*Cf*caaaAfuguaAfaGfaGfaga*u*c	1525
AV04938	AV04938-SS	g*u*cucucuUfuAfcAfuuuugg*u*a	1268	AV04938-AS	u*Af*ccaaAfauguAfaAfgAfgag*a*c	1526
AV04939	AV04939-SS	g*c*ucucuuUfaCfaUfuuuggu*c*a	1269	AV04939-AS	u*Gf*accaAfaaugUfaAfaGfaga*g*c	1527
AV04940	AV04940-SS	g*u*cucuuuAfcAfuUfuugguc*u*a	1270	AV04940-AS	u*Af*gaccAfaauGfuAfaAfgag*a*c	1528
AV04941	AV04941-SS	g*c*uuuacaUfuUfuGfgucucu*a*a	1271	AV04941-AS	u*Uf*agagAfccaaAfaUfgUfaaa*g*c	1529
AV04942	AV04942-SS	g*a*uuauugGfgUfuUfugugua*c*a	1272	AV04942-AS	u*Gf*uacaCfaaaaCfcCfaUfuaa*u*c	1530
AV04943	AV04943-SS	g*u*uaauugGfuUfuUfguguac*u*a	1273	AV04943-AS	u*Af*guacAfcaaaAfcCfcAfuua*a*c	1531
AV04944	AV04944-SS	g*u*ggguuuUfgUfgUfacugua*a*a	1274	AV04944-AS	u*Uf*uacaGfuacaCfaAfaAfccc*a*c	1532
AV04945	AV04945-SS	c*g*guuuugUfgUfaCfuguaaa*g*a	1275	AV04945-AS	u*Cf*uuuaCfaguaCfaCfaAfaac*c*g	1533
AV04946	AV04946-SS	c*u*uuugugUfaCfuGfuuaaga*a*a	1276	AV04946-AS	u*Uf*ucuuUfacagUfaCfaCfaaa*a*g	1534

AV04947	AV04947-SS	g*u*uuguguAfcUfgUfaaagaa*u*a	1277	AV04947-AS	u*Af*uucuUfuacaGfuAfcAfcaa*a*c	1535
AV04948	AV04948-SS	g*u*uguguaCfuGfuAfaagaau*u*a	1278	AV04948-AS	u*Af*auucUfuuaCafgUfaCfaca*a*c	1536
AV04949	AV04949-SS	g*g*uacuguAfaAfgAfauuag*c*a	1279	AV04949-AS	u*Gf*cuaaAfuucuUfuAfcAfgua*c*c	1537
AV04950	AV04950-SS	g*c*uguaaaGfaAfuUfuagcug*u*a	1280	AV04950-AS	u*Af*cagcUfaaaUfcUfuUfaca*g*c	1538
AV04951	AV04951-SS	g*u*guaagAfaUfuUfagcugu*a*a	1281	AV04951-AS	u*Uf*acagCfuaaaUfuCfuUfuac*a*c	1539
AV04952	AV04952-SS	g*a*agaauUfaGfcUfguauc*a*a	1282	AV04952-AS	u*Uf*ugauAfcagcUfaAfaUfucu*u*c	1540
AV04953	AV04953-SS	g*u*uuagcuGfuAfuCfaaacua*g*a	1283	AV04953-AS	u*Cf*uaguUfugauAfcAfgCfuaa*a*c	1541
AV04954	AV04954-SS	g*a*gcuguaUfcAfaAfcuagug*c*a	1284	AV04954-AS	u*Gf*caCfu(aUNA)guuuGfaUfaCfagc*u*c	1542
AV04955	AV04955-SS	g*u*guaucaAfaCfuAfgugcau*g*a	1285	AV04955-AS	u*Cf*auGfc(aUNA)cuagUfuUfgAfuac*a*c	1543
AV04956	AV04956-SS	g*g*uaucuaAfcUfaGfugcaug*a*a	1286	AV04956-AS	u*Uf*caugCfacuaGfuUfuGfaua*c*c	1544
AV04957	AV04957-SS	c*u*aucaaaCfuAfgUfgcauga*a*a	1287	AV04957-AS	u*Uf*ucauGfcacuAfgUfuUfgau*a*g	1545
AV04958	AV04958-SS	g*a*aacuagUfgCfaUfgaaug*a*a	1288	AV04958-AS	u*Uf*cuauUfcaugCfaCfuAfguu*u*c	1546
AV04959	AV04959-SS	g*u*agugcaUfgAfaUfagauuc*u*a	1289	AV04959-AS	u*Af*gaauCfuauuCfaUfgCfacu*a*c	1547
AV04960	AV04960-SS	g*a*gugcauGfaAfuAfgauuc*c*a	1290	AV04960-AS	u*Gf*agaaUfcuauUfcAfuGfcac*u*c	1548
AV04961	AV04961-SS	c*c*augaauAfgAfuUfcucucc*u*a	1291	AV04961-AS	u*Af*ggAfg(aUNA)gaauCfuAfuUfcau*g*g	1549

AV04962	AV04962-SS	c*a*uucucuCfcUfgAfuauuu*a*a	1292	AV04962-AS	u*Uf*aaauAfaucaGfgAfgAfgaa*u*g	1550
AV04963	AV04963-SS	g*c*ucuccuGfaUfuAfuuauc*a*a	1293	AV04963-AS	u*Uf*gauaAfauaaUfcAfgGfaga*g*c	1551
AV04964	AV04964-SS	g*c*uccugaUfuAfuUfuaucac*a*a	1294	AV04964-AS	u*Uf*gugaUfaaaUfaUfcAfgga*g*c	1552
AV04965	AV04965-SS	g*u*ccugauUfaUfuUfaucaca*u*a	1295	AV04965-AS	u*Af*ugugAfuaaaUfaAfuCfagg*a*c	1553
AV04966	AV04966-SS	g*c*cugauuAfuUfuAfuacau*a*a	1296	AV04966-AS	u*Uf*auguGfauaaAfuAfaUfcag*g*c	1554
AV04967	AV04967-SS	g*c*ugauuaUfuUfaUfcacau*g*a	1297	AV04967-AS	u*Cf*uaugUfgauaAfaUfaAfuca*g*c	1555
AV04968	AV04968-SS	g*u*agccagUfuGfuAfuauuau*u*a	1298	AV04968-AS	u*Af*auaaUfauacAfaCfuGfgcu*a*c	1556

La Tabla 3 muestra determinadas secuencias de cadena antisentido y cadena sentido del agente de ARNi de la APP modificadas químicamente de la invención. En algunas realizaciones de los métodos de la invención, los agentes de ARNi que se muestran en la Tabla 3 se administran a una célula y/o un sujeto. En algunas realizaciones de los métodos de la invención, se administra a un sujeto un agente de ARNi con una secuencia de polinucleótidos que se muestra en la Tabla 3. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNi administrado a un sujeto comprende una cadena doble identificada en una fila en la Tabla 3, columna uno, e incluye las modificaciones de secuencia y/o el compuesto de suministro que se muestran en las secuencias de cadena sentido y antisentido en la misma fila en la Tabla 3, columnas tres y seis, respectivamente. Las secuencias se utilizaron en determinados estudios con pruebas *in vivo* descritos en otra parte del presente documento. En algunas realizaciones de los métodos de la invención, una secuencia que se muestra en la Tabla 3 puede unirse a (también se denomina “conjugada con” en el presente documento) un compuesto para el suministro, un ejemplo no limitante del cual es un compuesto que contiene GalNAc, con un compuesto de suministro identificado en la Tabla 3 como “GLX-n” en las cadenas sentido de la columna tres. Tal como se utiliza en el presente documento, “GLX-n” se utiliza para representar un compuesto de suministro “GLS-n*” o “GLO-n” (“X” puede ser “S” u “O”) que se puede unir al extremo 3'-terminal del oligonucleótido durante la síntesis. Tal como se utiliza en el presente documento y se muestra en la Tabla 3, “GLX-n” se utiliza para indicar que el compuesto que contiene GalNAc unido es cualquiera de los compuestos GLS-1*, GLS-2*, GLS-3*, GLS-4*, GLS-5*, GLS-6*, GLS-7*, GLS-8*, GLS-9*, GLS-10*, GLS-11*, GLS-12*, GLS-13*, GLS-14*, GLS-15*, GLS-16*, GLO-1, GLO-2, GLO-3, GLO-4, GLO-5, GLO-6, GLO-7, GLO-8, GLO-9, GLO-10, GLO-11, GLO-12, GLO-13, GLO-14, GLO-15 y GLO-16, cuya estructura se proporciona en otra parte del presente documento. Un experto en la materia podrá preparar y utilizar un compuesto de ARNbc de la invención, en donde el compuesto de suministro unido es uno de GLS-1*, GLS-2*, GLS-3*, GLS-4*, GLS-5*, GLS-6*, GLS-7*, GLS-8*, GLS-9*, GLS-10*, GLS-11*, GLS-12*, GLS-13*, GLS-14*, GLS-15*, GLS-16*, GLO-1, GLO-2, GLO-3, GLO-4, GLO-5, GLO-6, GLO-7, GLO-8, GLO-9, GLO-10, GLO-11, GLO-12, GLO-13, GLO-14, GLO-15 y GLO-16. La columna uno de la Tabla 3 proporciona una cadena doble AD n.º asignado a la cadena doble de las secuencias sentido y antisentido en esa fila de la tabla. Por ejemplo, la cadena doble AD n.º AD00488 es la cadena doble de la cadena sentido SEC ID N.º: 1557 y la cadena antisentido SEC ID N.º: 1604. Cada línea de la Tabla 3 proporciona una cadena sentido y una cadena antisentido, y describe la cadena doble de las cadenas sentido y antisentido que se muestran. La “cadena sentido n.º SS” en la columna dos de la Tabla 3 es el identificador asignado para la secuencia sentido (incluidas las modificaciones) que se muestra en la columna 3 de la misma fila.

La “cadena antisentido n.º AS” en la columna cinco de la Tabla 3 es el identificador asignado para la secuencia antisentido (incluidas las modificaciones) que se muestra en la columna seis. Se muestra un identificador para determinados compuestos “GLO-n” o “GLS-n*” que contienen GalNAc unida, como GLS-5*, GLS-15*, y el compuesto resultante se incluye en una realización de un método y/o una composición de la invención.

5

Tabla 3. Secuencias de cadena antisentido y cadena sentido del agente de ARNi de la APP modificado químicamente. Todas las secuencias se muestran en dirección 5' a 3'. Las secuencias se utilizaron en determinados estudios con pruebas *in vivo* descritos en otra parte del presente documento. Una molécula de suministro utilizada en los estudios *in vivo* se indica como “GLO-n” o “GLS-n*” en el extremo 3'-terminal o 5'-terminal de cada cadena sentido.

Cadena doble AD n.º	Cadena sentido n.º SS	Secuencia sentido	SEC ID N.º	Cadena antisentido n.º AS	Secuencia antisentido	SEC ID N.º
AD00488	AD00488-SS	(GLS-15*)(invab*)guccugacAfaGfuGfcaauuca*(invab)	1557	AD00488-AS	u*Gf*aaauUfgcacUfuGfuCfagg*a*c	1604
AD00489	AD00489-SS	(GLS-15*)(invab*)caaagugaCfaAfuGfuggauuca*(invab)	1558	AD00489-AS	u*Gf*aaucCfacauUfgUfcAfcuu*u*g	1605
AD00490	AD00490-SS	(GLS-15*)(invab*)ggaagacaAfaGfuAfguagaaga*(invab)	1559	AD00490-AS	u*Cf*uucuAfcuacUfuUfgUfcuu*c*c	1606
AD00491	AD00491-SS	(GLS-15*)(invab*)gagcaaagAfaCfuUfgccuaaaa*(invab)	1560	AD00491-AS	u*Uf*uuagGfcaagUfuCfuUfugc*u*c	1607
AD00492	AD00492-SS	(GLS-15*)(invab*)gaaguggaAfuCfuUfuggaaca*(invab)	1561	AD00492-AS	u*Uf*guucCfaagAfuUfcCfacu*u*c	1608
AD00493	AD00493-SS	(GLS-15*)(invab*)gcgucacgUfgUfuCfaauaugca*(invab)	1562	AD00493-AS	u*Gf*cauaUfugaaCfaCfgUfgac*g*c	1609
AD00494	AD00494-SS	(GLS-15*)(invab*)cagauucaGfgAfuGfaaguugaa*(invab)	1563	AD00494-AS	u*Uf*caacUfucauCfcUfgAfauc*u*g	1610

AD00495	AD00495-SS	(GLS-15*)(invab*)ggcaaaacUfaUfuCfagaugaca*(invab)	1564	AD00495-AS	u*Gf*ucauCfugaaUfaGfuUfuug*c*c	1611
AD00496	AD00496-SS	(GLS-15*)(invab*)gacuauucAfgAfuGfacgucuua*(invab)	1565	AD00496-AS	u*Af*agacGfucauCfuGfaAfuag*u*c	1612
AD00497	AD00497-SS	(GLS-15*)(invab*)guuggccaAfcAfuGfauuaguga*(invab)	1566	AD00497-AS	u*Cf*acuaAfucauGfuUfgGfcca*a*c	1613
AD00498	AD00498-SS	(GLS-15*)(invab*)gcaaggauCfaGfuUfacggaaaa*(invab)	1567	AD00498-AS	u*Uf*uuccGfuaacUfgAfuCfcuu*g*c	1614
AD00499	AD00499-SS	(GLS-15*)(invab*)gucuggguUfgAfcAfaauaucaa*(invab)	1568	AD00499-AS	u*Uf*gauaUfuuguCfaAfcCfcag*a*c	1615
AD00500	AD00500-SS	(GLS-15*)(invab*)guugagcaGfaUfgCfagaacuaa*(invab)	1569	AD00500-AS	u*Uf*aguuCfugcaUfcUfgCfuca*a*c	1616
AD00501	AD00501-SS	(GLS-15*)(invab*)ggaauagaUfuCfuCfuccugaua*(invab)	1570	AD00501-AS	u*Af*ucagGfagagAfaUfcUfauu*c*c	1617
AD00638	AD00638-SS	(GLS-15*)(invab*)gugaacugCfaGfaUfcaccaaua*(invab)	1571	AD00638-AS	u*Af*uuggUfgaucUfgCfaGfuuc*a*c	1618
AD00639	AD00639-SS	(GLS-15*)(invab*)gaucaccaCfuUfuGfugauucca*(invab)	1572	AD00639-AS	u*Gf*gaauCfacaoAfgUfgGfgga*u*c	1619
AD00640	AD00640-SS	(GLS-15*)(invab*)ggcuuaguUfgGfuGfaguuuugua*(invab)	1573	AD00640-AS	u*Af*caaaCfucacCfaAfcUfaag*c*c	1620

AD00641	AD00641-SS	(GLS-15*)(invab*)gccugacaAfgUfgCfaauucua*(invab)	1574	AD00641-AS	u*Af*gaauUfugcaCfuUfgUfcag*g*c	1621
AD00642	AD00642-SS	(GLS-15*)(invab*)gugacaagUfgCfaAfaucuaa*(invab)	1575	AD00642-AS	u*Uf*aagaAfuugCfaCfuUfguc*a*c	1622
AD00643	AD00643-SS	(GLS-15*)(invab*)gcaggagaGfgAfuGfgauguuu*(invab)	1576	AD00643-AS	u*Af*aacaUfccauCfcUfcUfccu*g*c	1623
AD00644	AD00644-SS	(GLS-15*)(invab*)cgagugaaGfaCfaAfauguua*(invab)	1577	AD00644-AS	u*Uf*acuaCfuugUfcUfuCfacu*c*g	1624
AD00645	AD00645-SS	(GLS-15*)(invab*)cagugaagAfcAfaAfguaguaga*(invab)	1578	AD00645-AS	u*Cf*uacuAfcuuuGfuCfuUfcac*u*g	1625
AD00646	AD00646-SS	(GLS-15*)(invab*)caagacaaAfgUfaGfuagaagua*(invab)	1579	AD00646-AS	u*Af*cuucUfacuaCfuUfuGfucu*u*g	1626
AD00647	AD00647-SS	(GLS-15*)(invab*)cacaaguAfgUfaGfaaguagca*(invab)	1580	AD00647-AS	u*Gf*cuacUfucuaCfuAfcUfuug*u*g	1627
AD00648	AD00648-SS	(GLS-15*)(invab*)caagaagcCfgAfuGfaugacgaa*(invab)	1581	AD00648-AS	u*Uf*cgucAfucauCfgGfcUfucu*u*g	1628
AD00649	AD00649-SS	(GLS-15*)(invab*)gaagcaaaGfaAfcUfugccuaaa*(invab)	1582	AD00649-AS	u*Uf*uaggCfaaguUfcUfuUfgcu*u*c	1629
AD00650	AD00650-SS	(GLS-15*)(invab*)ggcaaagaAfcUfuGfccuaaaga*(invab)	1583	AD00650-AS	u*Cf*uuuaGfgcaaGfuUfcUfuug*c*c	1630

AD00651	AD00651-SS	(GLS-15*)(invab*)caaggcagUfuAfuCfcagcauua*(invab)	1584	AD00651-AS	u*Af*augcUfggauAfaCfuGfccu*u*g	1631
AD01990	AD01990-SS	(GLS-15*)(imann*)guaccugAfaCfuGfcagauca*a*(imann)	1585	AD01990-AS	u*Uf*gaucUfgcagUfuCfaGfggu*a*c	1632
AD01991	AD01991-SS	(GLS-15*)(imann*)gagaucaCfaAfuGfugguaga*a*(imann)	1586	AD01991-AS	u*Uf*cuacCfacauUfgGfuGfauc*u*c	1633
AD01992	AD01992-SS	(GLS-15*)(imann*)cuuccugaCfaAfgUfgcaauu*a*(imann)	1587	AD01992-AS	u*Af*auuuGfcacuUfgUfcAfgga*a*g	1634
AD01993	AD01993-SS	(GLS-15*)(imann*)gcaagugcAfaAfuUfcuuacac*a*(imann)	1588	AD01993-AS	u*Gf*uguaAfgaauUfuGfcAfcuu*g*c	1635
AD01994	AD01994-SS	(GLS-15*)(imann*)ggaaagugAfcAfaUfguggauu*a*(imann)	1589	AD01994-AS	u*Af*auccAfcuuGfuCfaCfuuu*c*c	1636
AD01995	AD01995-SS	(GLS-15*)(imann*)cggagugaAfgAfcAfaaguagu*a*(imann)	1590	AD01995-AS	u*Af*cuacUfuuguCfuUfcAfcuc*c*g	1637
AD01996	AD01996-SS	(GLS-15*)(imann*)ggugaagaCfaAfaGfuaguaga*a*(imann)	1591	AD01996-AS	u*Uf*cuacUfacuuUfgUfcUfuca*c*c	1638
AD01997	AD01997-SS	(GLS-15*)(imann*)gcugaugcCfgUfuGfacaagua*a*(imann)	1592	AD01997-AS	u*Uf*acuuGfucaaCfgGfcAfuca*g*c	1639
AD01998	AD01998-SS	(GLS-15*)(imann*)guugccuaAfaGfcUfgauaaga*a*(imann)	1593	AD01998-AS	u*Uf*cuuaUfcagcUfuUfaGfgca*a*c	1640

AD01999	AD01999-SS	(GLS-15*)(imann*)gugccuaaAfgCfuGfauaagaa*a*(imann)	1594	AD01999-AS	u*Uf*ucuuAfucagCfuUfuAfggc*a*c	1641
AD02000	AD02000-SS	(GLS-15*)(imann*)ccugauaaGfaAfgGfcaguuau*a*(imann)	1595	AD02000-AS	u*Af*uaacUfgccuUfcUfuAfuca*g*g	1642
AD02001	AD02001-SS	(GLS-15*)(imann*)ggauaagaAfgGfcAfguuaucc*a*(imann)	1596	AD02001-AS	u*Gf*gauaAfcugcCfuUfcUfuau*c*c	1643
AD02002	AD02002-SS	(GLS-15*)(imann*)gaggagaaAfgUfgGfaucuuu*a*(imann)	1597	AD02002-AS	u*Af*aagaUfuccaCfuUfuCfuucc*u*c	1644
AD02003	AD02003-SS	(GLS-15*)(imann*)guucaggaUfgAfaGfuugauga*a*(imann)	1598	AD02003-AS	u*Uf*caucAfacuuCfaUfcCfuga*a*c	1645
AD02004	AD02004-SS	(GLS-15*)(imann*)gguugaugAfgCfuGfcuucaga*a*(imann)	1599	AD02004-AS	u*Uf*cugaAfgcagCfuCfaUfcaa*c*c	1646
AD02005	AD02005-SS	(GLS-15*)(imann*)gccaaggaUfcAfgUfuacggaa*a*(imann)	1600	AD02005-AS	u*Uf*uccgUfaacuGfaUfcCfuug*g*c	1647
AD02006	AD02006-SS	(GLS-15*)(imann*)gaucuuugAfcCfgAfaacgaaa*a*(imann)	1601	AD02006-AS	u*Uf*uucgUfuucgGfuCfaAfaga*u*c	1648
AD02007	AD02007-SS	(GLS-15*)(imann*)gagguucuGfgGfuUfgacaaau*a*(imann)	1602	AD02007-AS	u*Af*uuugUfcaacCfcAfgAfacc*u*c	1649
AD02008	AD02008-SS	(GLS-15*)(imann*)gcacagcaGfcCfuCfugaaguu*a*(imann)	1603	AD02008-AS	u*Af*acuuCfagagGfcUfgCfugu*g*c	1650

AD02802	AD02802-SS	(GLS-15*)c*aagucuaCfcCfuGfaacugca*a*(invab)	1651	AD02802-AS	u*Uf*gcagUfucagGfgUfaG facu*u*g	1715
AD02803	AD02803-SS	(GLS-15*)c*cagaucaCfcAfaUfgugguag*a*(invab)	1652	AD02803-AS	u*Cf*uaCfc(aUNA)cauuGf gUfgAfucu*g*g	1716
AD02804	AD02804-SS	(GLS-15*)g*agugaugCfcCfuUfcucguuc*a*(invab)	1653	AD02804-AS	u*Gf*aaCfg(aUNA)gaagGf gCfaUfcac*u*c	1717
AD02805	AD02805-SS	(GLS-15*)g*guaccaaCfuUfgCfaugacua*a*(invab)	1654	AD02805-AS	u*Uf*agucAfugcaAfgUfuG fgua*c*c	1718
AD02806	AD02806-SS	(GLS-15*)g*agaguuuGfuGfuGfuugccca*a*(invab)	1655	AD02806-AS	u*Uf*ggGfc(aUNA)acacAf cAfaAfcuc*u*c	1719
AD02807	AD02807-SS	(GLS-15*)g*agugacaAfuGfuGfgauucug*a*(invab)	1656	AD02807-AS	u*Cf*agaaUfccacAfuUfgUf cac*u*c	1720
AD02808	AD02808-SS	(GLS-15*)g*gaugggaGfuGfaAfgacaaag*a*(invab)	1657	AD02808-AS	u*Cf*uuugUfcuucAfcUfcC fcu*c*c	1721
AD02809	AD02809-SS	(GLS-15*)c*aagccgaUfgAfuGfacgagga*a*(invab)	1658	AD02809-AS	u*Uf*ccUfc(gUNA)ucau Cf aUfcGfgcu*u*g	1722
AD02810	AD02810-SS	(GLS-15*)g*agaacuuGfcCfuAfaagcuga*a*(invab)	1659	AD02810-AS	u*Uf*cagcUfuagGfcAfaG fuuc*u*c	1723
AD02811	AD02811-SS	(GLS-15*)g*gaaagugGfaAfuCfuuggaa*a*(invab)	1660	AD02811-AS	u*Uf*uccaAfagauUfcCfaCf uuu*c*c	1724

AD02812	AD02812-SS	(GLS-15*)g*aagagcaAfaAfcUfauucaga*a*(invab)	1661	AD02812-AS	u*Uf*cugaAfuaguUfuUfgC fucu*u*c	1725
AD02813	AD02813-SS	(GLS-15*)g*agagcaaAfaCfuAfuucagau*a*(invab)	1662	AD02813-AS	u*Af*ucUfg(aUNA)auagUf uUfuGfcuc*u*c	1726
AD02814	AD02814-SS	(GLS-15*)g*uagugaaCfcAfaGfgaucagu*a*(invab)	1663	AD02814-AS	u*Af*cugaUfccuuGfgUfuC facu*a*c	1727
AD02815	AD02815-SS	(GLS-15*)g*aggaucaGfuUfaCfggaaacg*a*(invab)	1664	AD02815-AS	u*Cf*guUfu(cUNA)cguaAf cUfgAfucc*u*c	1728
AD02816	AD02816-SS	(GLS-15*)g*gaguucaGfcCfuGfgacgauc*a*(invab)	1665	AD02816-AS	u*Gf*auCfg(uUNA)ccagGf cUfgAfacu*c*c	1729
AD02817	AD02817-SS	(GLS-15*)g*gguucugGfgUfuGfacaaua*a*(invab)	1666	AD02817-AS	u*Uf*auuuGfucaaCfcCfaGf aac*c*c	1730
AD02818	AD02818-SS	(GLS-15*)g*cuggguuGfaCfaAfauaucaa*a*(invab)	1667	AD02818-AS	u*Uf*ugauAfuuuGfuCfaC fcca*g*c	1731
AD02819	AD02819-SS	(GLS-15*)g*uggguugAfcAfaAfuaucag*a*(invab)	1668	AD02819-AS	u*Cf*uugaUfauuuGfuCfaA fccc*a*c	1732
AD02820	AD02820-SS	(GLS-15*)c*aggagauCfuCfuGfaagugaa*a*(invab)	1669	AD02820-AS	u*Uf*ucacUfucagAfgAfuC fucc*u*g	1733
AD02821	AD02821-SS	(GLS-15*)c*acagugaUfcGfuCfaucaccu*a*(invab)	1670	AD02821-AS	u*Af*ggugAfugacGfaUfcA fcug*u*g	1734

AD02822	AD02822-SS	(GLS-15*)g*accuuggUfgAfuGfcugaaga*a*(invab)	1671	AD02822-AS	u*Uf*cuucAfgcauCfaCfcAfagg*u*c	1735
AD02823	AD02823-SS	(GLS-15*)g*gaaaaucCfaAfcCfuacaagu*a*(invab)	1672	AD02823-AS	u*Af*cuugUfagguUfgGfaUfuuu*c*c	1736
AD02825	AD02825-SS	(GLS-15*)g*aauccaaCfcUfaCfaaguucu*a*(invab)	1673	AD02825-AS	u*Af*gaacUfuguaGfgUfuGfgau*u*c	1737
AD02826	AD02826-SS	(GLS-15*)g*ccaaccuAfcAfaGfuucuuug*a*(invab)	1674	AD02826-AS	u*Cf*aaagAfacuuGfuAfgGfuug*g*c	1738
AD02827	AD02827-SS	(GLS-15*)g*caaguucUfuUfgAfgcagaug*a*(invab)	1675	AD02827-AS	u*Cf*auCfu(gUNA)cucaAfaGfaAfcuu*g*c	1739
AD02828	AD02828-SS	(GLS-15*)c*ccucugaAfgUfuGfgacagca*a*(invab)	1676	AD02828-AS	u*Uf*gcUfg(uUNA)ccaaCfuUfcAfgag*g*g	1740
AD02829	AD02829-SS	(GLS-15*)g*guuggacAfgCfaAfaaccuu*a*(invab)	1677	AD02829-AS	u*Af*auggUfuuuugCfuGfuCfcaa*c*c	1741
AD02830	AD02830-SS	(GLS-15*)g*agcaaaaCfcAfuUfgcuucac*a*(invab)	1678	AD02830-AS	u*Gf*ugAfa(gUNA)caauGfgUfuUfugc*u*c	1742
AD02831	AD02831-SS	(GLS-15*)g*aaaccuUfgCfuUfcacuacc*a*(invab)	1679	AD02831-AS	u*Gf*guAfg(uUNA)gaagCfaAfuGfguu*u*c	1743
AD02832	AD02832-SS	(GLS-15*)g*caucgguGfuCfcAfuuuauag*a*(invab)	1680	AD02832-AS	u*Cf*uauaAfauggAfcAfcCfgau*g*c	1744

AD02833	AD02833-SS	(GLS-15*)g*cggugucCfaUfuUfauagaau*a*(invab)	1681	AD02833-AS	u*Af*uucuAfuaaaUfgGfaC facc*g*c	1745
AD02834	AD02834-SS	(GLS-15*)g*cguuuuaUfgAfuUfuacucau*a*(invab)	1682	AD02834-AS	u*Af*ugagUfaaaUcfaUfaA faac*g*c	1746
AD02835	AD02835-SS	(GLS-15*)g*guuuuauGfaUfuUfacucau*a*(invab)	1683	AD02835-AS	u*Af*augaGfuaaaUfcAfuA faaa*c*c	1747
AD02836	AD02836-SS	(GLS-15*)c*uuuuauGfaUfuUfcucauua*a*(invab)	1684	AD02836-AS	u*Uf*aaugAfguaaAfuCfaU faaa*a*g	1748
AD02837	AD02837-SS	(GLS-15*)g*uaugauuUfaCfuCfauuauug*a*(invab)	1685	AD02837-AS	u*Cf*gauaAfugagUfaAfaU fcu*a*c	1749
AD02838	AD02838-SS	(GLS-15*)g*gauuuacUfcAfuUfaucgccu*a*(invab)	1686	AD02838-AS	u*Af*ggCfg(aUNA)uaauGf aGfuAfaa*c*c	1750
AD02839	AD02839-SS	(GLS-15*)g*uuacucaUfuAfuCfGCCuuu*a*(invab)	1687	AD02839-AS	u*Af*aaagGfcgauAfaUfgA fgua*a*c	1751
AD02840	AD02840-SS	(GLS-15*)g*ucauuauCfGCfcUfuugaca*a*(invab)	1688	AD02840-AS	u*Uf*gucaAfaaggCfGAfuA faug*a*c	1752
AD02841	AD02841-SS	(GLS-15*)c*ugcuguaAfcAfcAfaguagau*a*(invab)	1689	AD02841-AS	u*Af*ucuaCfuuguGfuUfaC fagc*a*g	1753
AD02842	AD02842-SS	(GLS-15*)g*guaacacAfaGfuAfgaugccu*a*(invab)	1690	AD02842-AS	u*Af*ggCfa(uUNA)cuacUf uGfuGfuua*c*c	1754

AD02843	AD02843-SS	(GLS-15*)g*acacaagUfaGfaUfgccugaa*a*(invab)	1691	AD02843-AS	u*Uf*ucAfg(gUNA)caucUf aCfuUfgug*u*c	1755
AD02844	AD02844-SS	(GLS-15*)g*cacaaguAfgAfuGfccugaac*a*(invab)	1692	AD02844-AS	u*Gf*uuCfa(gUNA)gcauCf uAfcUfugu*g*c	1756
AD02845	AD02845-SS	(GLS-15*)g*ugccugaAfcUfuGfaauuaa*a*(invab)	1693	AD02845-AS	u*Af*uuaaUfucaaGfuUfcA fggc*a*c	1757
AD02846	AD02846-SS	(GLS-15*)g*gccugaaCfuUfgAfaauaauc*a*(invab)	1694	AD02846-AS	u*Gf*auuaAfuucaAfgUfuC fagg*c*c	1758
AD02847	AD02847-SS	(GLS-15*)g*cugaacuUfgAfaUfuaaucca*a*(invab)	1695	AD02847-AS	u*Uf*ggauUfaauuCfaAfgU fuca*g*c	1759
AD02848	AD02848-SS	(GLS-15*)g*cacaucaGfuAfaUfguauucu*a*(invab)	1696	AD02848-AS	u*Af*gaauAfcauuAfcUfgA fugu*g*c	1760
AD02849	AD02849-SS	(GLS-15*)g*ucucucuUfuAfcAfuuuuggu*a*(invab)	1697	AD02849-AS	u*Af*ccaaAfauguAfaAfgA fgag*a*c	1761
AD02850	AD02850-SS	(GLS-15*)g*ucucuuuAfcAfuUfuuggucu*a*(invab)	1698	AD02850-AS	u*Af*gaCfc(aUNA)aaauGf uAfaAfgag*a*c	1762
AD02851	AD02851-SS	(GLS-15*)g*cuuuaaUfuUfuGfgucucua*a*(invab)	1699	AD02851-AS	u*Uf*agagAfccaaAfaUfgU faaa*g*c	1763
AD02852	AD02852-SS	(GLS-15*)g*uuaauggGfuUfuUfguguacu*a*(invab)	1700	AD02852-AS	u*Af*guacAfcaaaaAfcCfcAf uua*a*c	1764

AD02853	AD02853-SS	(GLS-15*)g*uggguuuUfgUfgUfacuguaa*a*(invab)	1701	AD02853-AS	u*Uf*uacaGfuacaCfaAfaAf ccc*a*c	1765
AD02854	AD02854-SS	(GLS-15*)c*uuuugugUfaCfuGfuaagaa*a*(invab)	1702	AD02854-AS	u*Uf*ucuuUfacagUfaCfaCf aaa*a*g	1766
AD02855	AD02855-SS	(GLS-15*)g*uuuguguAfcUfgUfaagaa*a*(invab)	1703	AD02855-AS	u*Af*uucuUfuacaGfuAfcA fcaa*a*c	1767
AD02856	AD02856-SS	(GLS-15*)g*uuguguaCfuGfuAfaagaa*a*(invab)	1704	AD02856-AS	u*Af*auUfc(uUNA)uuacAf gUfaCfaca*a*c	1768
AD02857	AD02857-SS	(GLS-15*)c*auucucuCfcUfgAfuauuuu*a*(invab)	1705	AD02857-AS	u*Uf*aaauAfaucaGfgAfgA fgaa*u*g	1769
AD02858	AD02858-SS	(GLS-15*)g*cucuccuGfaUfuAfuuuauca*a*(invab)	1706	AD02858-AS	u*Uf*gaUfa(aUNA)auaaUf cAfgGfaga*g*c	1770
AD02859	AD02859-SS	(GLS-15*)g*uccugauUfaUfuUfaucacau*a*(invab)	1707	AD02859-AS	u*Af*ugUfg(aUNA)uaaaUf aAfuCfagg*a*c	1771
AD02860	AD02860-SS	(GLS-15*)c*uuccgagGfgGfuAfgaguuug*a*(invab)	1708	AD02860-AS	u*Cf*aaacUfcuacCfcCfuCf gga*a*g	1772
AD02861	AD02861-SS	(GLS-15*)g*aagugacAfaUfgUfggauucu*a*(invab)	1709	AD02861-AS	u*Af*gaauCfcacaUfuGfuCf acu*u*c	1773
AD02862	AD02862-SS	(GLS-15*)c*ugaagacAfaAfgUfaguagaa*a*(invab)	1710	AD02862-AS	u*Uf*ucuaCfuacuUfuGfuC fuuc*a*g	1774

AD02863	AD02863-SS	(GLS-15*)c*auucaggAfuGfaAfguugaug*a*(invab)	1711	AD02863-AS	u*Cf*aucaAfcuucAfuCfcUf gaa*u*g	1775
AD02864	AD02864-SS	(GLS-15*)g*gagcaaaAfcUfaUfucagaug*a*(invab)	1712	AD02864-AS	u*Cf*aucuGfaaUAfuUfuU fgcu*c*c	1776
AD02865	AD02865-SS	(GLS-15*)c*gaggagaUfcUfcUfgaaguga*a*(invab)	1713	AD02865-AS	u*Uf*cacuUfcagaGfaUfcUf ccu*c*g	1777
AD02866	AD02866-SS	(GLS-15*)c*aaaauccAfaCfcUfacaaguu*a*(invab)	1714	AD02866-AS	u*Af*acuuGfuaggUfuGfgA fuuu*u*g	1778

En determinadas realizaciones de la invención, un ARNbc (también denominado “cadena doble” en el presente documento) es uno descrito en una de las Tablas 1 a 3. Cada fila de las Tablas 1 a 3 describe una cadena doble que comprende la secuencia de la cadena sentido y la secuencia de la cadena antisentido en esa fila de la tabla. Además de las cadenas dobles descritas en las Tablas 1 a 3, se entenderá que en algunas realizaciones, una cadena doble de la invención puede incluir secuencias sentido y antisentido de las Tablas 1 a 3, que difieren en cero, uno, dos o tres nucleótidos que se muestran en una secuencia de las Tablas 1 a 3. Por lo tanto, como ejemplos no limitantes, en algunas realizaciones, una cadena antisentido en una cadena doble de la invención puede ser SEC ID N.º: 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1610, 1611 o 1612 con cero, uno, dos o tres nucleótidos diferentes de los de la SEC ID N.º: 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1610, 1611 o 1612, respectivamente.

Se entenderá que la secuencia de la cadena sentido y la secuencia de la cadena antisentido en una cadena doble de la invención pueden seleccionarse independientemente. Por lo tanto, un ARNbc de la invención puede comprender una cadena sentido y una cadena antisentido de una cadena doble descrita en una fila en las Tablas 1 a 3. Alternativamente, en un ARNbc de la invención, una o ambas de las cadenas sentido y antisentido seleccionadas en el ARNbc pueden incluir secuencias que se muestran en las Tablas 1 a 3, pero con una o ambas de las secuencias sentido y antisentido que incluyen 1, 2, 3 o más sustituciones de nucleobases frente a la secuencia original. Las secuencias seleccionadas pueden, en algunas realizaciones, ser más largas o más cortas que su secuencia original. Por lo tanto, los agentes de ARNbc incluidos en la invención pueden, pero no necesariamente, incluir secuencias exactas de los pares sentido y antisentido descritos como cadenas dobles en las Tablas 1 a 3.

En algunas realizaciones, un agente de ARNbc comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, y las posiciones de nucleótidos 2 a 18 en la cadena antisentido comprenden una región de complementariedad con un transcrito de ARN de la APP, en donde la región de complementariedad comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido enumeradas en una de las Tablas 1 a 3 y, opcionalmente, comprende un ligando diana. En algunos casos, la región de complementariedad con el transcrito de ARNm de la APP comprende al menos 15, 16, 17, 18 o 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido enumeradas en una de las Tablas 1 a 3. En algunas realizaciones de un agente de ARNbc de la invención, la cadena antisentido del agente de ARNbc es al menos casi complementaria con cualquier región diana de SEC ID N.º: 1 y se proporciona en cualquiera de las Tablas 1 a 3. En algunas realizaciones, una cadena antisentido del agente de ARNbc de la invención es totalmente complementaria con cualquier región diana de SEC ID N.º: 1 y se proporciona en cualquiera de

las Tablas 1 a 3. En algunas realizaciones, un agente de ARNbc incluye una secuencia de cadena sentido establecida en cualquiera de las Tablas 1 a 3, y la secuencia de cadena sentido es al menos casi complementaria con la secuencia de cadena antisentido en el agente de ARNbc. En otras realizaciones, un agente de ARNbc de la invención comprende una secuencia de cadena sentido establecida en cualquiera de las Tablas 1 a 3, y la secuencia de cadena sentido es totalmente complementaria a la secuencia de cadena antisentido en el agente de ARNbc. En algunos casos, el agente de ARNbc de la invención comprende una secuencia de cadena antisentido establecida en cualquiera de las Tablas 1 a 3. Algunas realizaciones de un agente de ARNbc de la invención comprenden las secuencias sentido y antisentido descritas como cadenas dobles en cualquiera de las Tablas 1 a 3. Como se describe en el presente documento, se entenderá que las cadenas sentido y antisentido en una cadena doble de la invención pueden seleccionarse independientemente.

Emparejamientos incorrectos

Los expertos en la técnica saben que en el ARNbc los emparejamientos incorrectos se toleran sin afectar la eficacia, especialmente los emparejamientos incorrectos que se producen en la región terminal del ARNbc. Ciertos emparejamientos incorrectos se toleran mejor, por ejemplo, los emparejamientos incorrectos con los pares de bases oscilantes G:U y A:C se toleran mejor sin afectar la eficacia (Du et al., A systematic analysis of the silencing effects of an active siRNA at all single-nucleotide mismatched target sites. Nucleic Acids Res. 2005 Mar 21;33(5):1671-7. Doi: 10.1093/nar/gki312. Nucleic Acids Res. 2005; 33(11): 3698). En algunas realizaciones de los métodos y compuestos de la invención, un agente de ARNbc de la APP pueden contener uno o más emparejamientos incorrectos con la secuencia diana de la APP. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc de la APP de la invención no incluye emparejamientos incorrectos. En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc de la APP de la invención incluye no más de 1 emparejamiento incorrecto. En algunas realizaciones, el agente de ARNbc de la APP de la invención incluye no más de 2 emparejamientos incorrectos. En determinadas realizaciones, el agente de ARNbc de la APP de la invención incluye no más de 3 emparejamientos incorrectos. En algunas realizaciones de la invención, una cadena antisentido de un agente de ARNbc de la APP contiene emparejamientos incorrectos con una secuencia diana de la APP que no están ubicados en el centro de la región de complementariedad. En algunas realizaciones, la cadena antisentido del agente de ARNbc de la APP incluye 1, 2, 3, 4 o más emparejamientos incorrectos que se encuentran entre los últimos 5, 4, 3, 2 o 1 nucleótidos de uno o ambos extremos 5'-terminal o 3'-terminal de la región de complementariedad. Se pueden utilizar los métodos descritos en el

presente documento y/o los métodos conocidos en la técnica para determinar si un agente de ARNbc de la APP que contiene un emparejamiento incorrecto con una secuencia diana de la APP es eficaz para inhibir la expresión del gen de la APP.

5 *Complementariedad*

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “complementario/a”, cuando se usa para describir una primera secuencia de nucleótidos (p. ej., la cadena sentido del agente de ARNbc de la APP o el ARNm de la APP diana) en relación con una segunda secuencia de nucleótidos (p. ej., un polinucleótido antisentido monocatenario o una
10 cadena antisentido del agente de ARNbc de la APP), significa la capacidad de un oligonucleótido o polinucleótido que incluye la primera secuencia de nucleótidos para hibridarse (formar enlaces de hidrógeno de pares de bases en condiciones fisiológicas de mamíferos [o condiciones similares *in vitro*]) y formar una estructura de doble cadena o doble hélice en determinadas condiciones con un oligonucleótido o polinucleótido que incluye la segunda secuencia de
15 nucleótidos. Se pueden aplicar otras condiciones, como las condiciones relevantes en términos fisiológicos que se pueden encontrar dentro de un organismo. Un experto en la técnica podrá determinar el conjunto de condiciones más apropiadas para realizar una prueba de complementariedad de dos secuencias de acuerdo con la aplicación final de los nucleótidos hibridados. Las secuencias complementarias incluyen pares de bases de Watson-Crick o pares
20 de bases que no son de Watson-Crick e incluyen nucleótidos naturales o modificados o miméticos de nucleótidos, al menos en la medida en que se cumplan los requisitos de hibridación anteriores. La complementariedad o identidad de secuencia es independiente de la modificación.

Las secuencias complementarias, por ejemplo, dentro de un ARNbc de la APP, tal como se describe en el presente documento, incluyen el emparejamiento de bases del oligonucleótido o
25 polinucleótido que comprende una primera secuencia de nucleótidos con un oligonucleótido o polinucleótido que comprende una segunda secuencia de nucleótidos en toda la longitud de una o ambas secuencias de nucleótidos. Dichas secuencias se pueden denominar “totalmente complementarias” entre sí en el presente documento. Se entenderá que, en las realizaciones, cuando dos oligonucleótidos se diseñan para formar, tras la hibridación, uno o más extremos
30 protuberantes monocatenarios, dichos extremos protuberantes no se consideran en el presente documento como emparejamientos incorrectos con respecto a la determinación de la complementariedad. Por ejemplo, un agente de ARNbc de la APP que comprende un oligonucleótido con una longitud de 19 nucleótidos y otro oligonucleótido con una longitud de 20 nucleótidos, en donde el oligonucleótido más largo comprende una secuencia de 19

nucleótidos que es totalmente complementaria al oligonucleótido más corto, aún se puede denominar “totalmente complementario” para los fines descritos en el presente documento. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, “totalmente complementario” significa que todas (100 %) las bases en una secuencia contigua de un primer polinucleótido se hibridarán con la misma cantidad de bases en una secuencia contigua de un segundo polinucleótido. La secuencia contigua puede comprender toda o una parte de una primera o segunda secuencia de nucleótidos.

El término "casi complementario", tal como se utiliza en el presente documento, significa que en un par hibridado de secuencias de nucleobases, al menos aproximadamente el 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %, pero no la totalidad, de las bases en una secuencia contigua de un primer polinucleótido se hibridará con el mismo número de bases en una secuencia contigua de un segundo polinucleótido. El término “casi complementario” se puede usar en referencia a una primera secuencia con respecto a una segunda secuencia si las dos secuencias incluyen uno o más, por ejemplo, al menos 1, 2, 3, 4 o 5 pares de bases emparejadas incorrectamente tras la hibridación para una cadena doble de hasta 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 pares de bases (pb), al mismo tiempo que conserva la capacidad de hibridarse en las condiciones más relevantes para su aplicación final, por ejemplo, la inhibición de la expresión del gen de la APP a través de una vía de RISC.

El término "parcialmente complementario" se puede usar en el presente documento en referencia a un par hibridado de secuencias de nucleobases, en el que al menos el 75 % de las bases, pero no todas, en una secuencia contigua de un primer polinucleótido se hibridarán con la misma cantidad de bases en una secuencia contigua de un segundo polinucleótido. En algunas realizaciones, “parcialmente complementario” significa que al menos el 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de las bases en una secuencia contigua de un primer polinucleótido se hibridará con la misma cantidad de bases en una secuencia contigua de un segundo polinucleótido.

Los términos “complementario”, “totalmente complementario”, “casi complementario” y “parcialmente complementario” se usan en el presente documento en referencia al emparejamiento de bases entre la cadena sentido y la cadena antisentido de un agente de ARNbc de la APP, entre la cadena antisentido de un agente de ARNbc de la APP y una secuencia de un ARNm de la APP, o entre un oligonucleótido antisentido monocatenario y una secuencia de un ARNm de la APP. Se entenderá que el término “cadena antisentido de un agente de ARNbc de la APP” puede referirse a la misma secuencia de un “agente polinucleotídico antisentido de la APP”.

Como se utiliza en el presente documento, el término “casi idéntico” o “cuasiidentidad” utilizado en referencia a una secuencia de ácido nucleico significa una secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia con al menos aproximadamente un 85 % de identidad de secuencias o más, preferentemente al menos el 90 %, al menos el 91 %, al menos el 92 %, al menos el 93 %, al menos el 94 %, al menos el 95 %, al menos el 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 % o al menos el 99 %, en comparación con una secuencia de referencia. El porcentaje de identidad de secuencia se determina comparando dos secuencias alineadas óptimamente en una ventana de comparación. El porcentaje se calcula determinando el número de posiciones en las que se produce la base de ácido nucleico idéntica en ambas secuencias para producir el número de posiciones coincidentes, dividiendo el número de posiciones coincidentes por el número total de posiciones en la ventana de comparación y multiplicando el resultado por 100 para producir el porcentaje de identidad de secuencias. Las invenciones descritas en el presente documento abarcan secuencias de nucleótidos casi idénticas a las descritas en este documento, por ejemplo, en las Tablas 1 a 3. En algunas realizaciones, las secuencias descritas en el presente documento son exactamente idénticas, o al menos tienen aproximadamente un 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia a las descritas en el presente documento, por ejemplo, en las Tablas 1 a 3.

Como se usa en el presente documento, el término “cadena que comprende una secuencia” significa un oligonucleótido que comprende una cadena de nucleótidos que se describe mediante la secuencia a la que se hace referencia usando la nomenclatura de nucleótidos estándar. El término “ARN bicatenario” o “ARNbc”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un ARNi que incluye una molécula de ARN o un complejo de moléculas que tienen una región de cadena doble hibridada que comprende dos cadenas de ácido nucleico antiparalelas y casi o totalmente complementarias, que se dice que tienen orientaciones “sentido” y “antisentido” con respecto a un ARN diana de la APP. La región de cadena doble puede ser de cualquier longitud que permita la degradación específica de un ARN de la APP diana previsto a través de una vía de RISC, pero normalmente variará de 9 a 30 pares de bases de longitud, por ejemplo, de 15 a 30 pares de bases de longitud. Considerando una cadena doble entre 9 y 30 pares de bases, la cadena doble puede tener cualquier longitud en este intervalo, por ejemplo, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30, y cualquier subrango comprendido entre, que incluye, entre otros, 15 a 30 pares de bases, 15 a 26 pares de bases, 15 a 23 pares de bases, 15 a 22 pares de bases, 15 a 21 pares de bases, 15 a 20 pares de bases, 15 a 19 pares de bases, 15 a 18 pares de bases, 15 a 17 pares de bases, 18 a 30 pares de bases, 18 a 26 pares de bases, 18 a 23 pares de bases, 18 a 22 pares de bases, 18 a 21 pares de bases, 18 a 20 pares de bases, 19 a 30 pares de bases, 19 a 26 pares de bases, 19 a 23 pares de bases, 19 a 22 pares de

bases, 19 a 21 pares de bases, 19 a 20 pares de bases, 20 a 30 pares de bases, 20 a 26 pares de bases, 20 a 25 pares de bases, 20 a 24 pares de bases, 20 a 23 pares de bases, 20 a 22 pares de bases, 20 a 21 pares de bases, 21 a 30 pares de bases, 21 a 26 pares de bases, 21 a 25 pares de bases, 21 a 24 pares de bases, 21 a 23 pares de bases o 21 a 22 pares de bases. Los agentes de ARNbc de la APP generados en la célula mediante el procesamiento con enzimas Dicer y enzimas similares generalmente tienen una longitud de entre 19 y 22 pares de bases. Una cadena de la región de cadena doble de un agente de ADNbc de la APP comprende una secuencia que es casi complementaria a una región de un ARN de la APP. Las dos cadenas que forman la estructura de la cadena doble pueden ser de una sola molécula de ARN que tiene al menos una región autocomplementaria, o pueden formarse a partir de dos o más moléculas de ARN separadas. Cuando la región de cadena doble se forma a partir de dos cadenas de una sola molécula, la molécula puede tener una región de cadena doble separada por una cadena de nucleótidos monocatenaria (en el presente documento denominada “bucle de la horquilla”) entre el extremo 3'-terminal de una cadena y el extremo 5'-terminal de la otra cadena respectiva que forma la estructura de cadena doble. En algunas realizaciones de la invención, un bucle de la horquilla comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más nucleótidos no emparejados. Cuando las dos cadenas casi complementarias de un agente de ARNbc de la APP están compuestas por moléculas de ARN separadas, esas moléculas no necesitan conectarse de forma covalente pero pueden hacerlo. Cuando las dos cadenas se conectan de forma covalente por medios distintos de un bucle de la horquilla, la estructura de conexión se denomina “conector”. El término “ARNip” también se utiliza en el presente documento para referirse a un agente de ARNbc, tal como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP puede incluir una secuencia sentido y antisentido que no tiene nucleótidos no emparejados o análogos de nucleótidos en uno o ambos extremos terminales del agente de ARNbc. Un extremo sin nucleótidos no apareados se denomina “extremo romo” y no tiene un extremo con nucleótidos protuberantes. Si ambos extremos de un agente de ARNbc son romos, el ARNbc se describe como “con extremos romos”. En algunas realizaciones de la invención, un primer extremo de un agente de ARNbc es romo, en algunas realizaciones un segundo extremo de un agente de ARNbc de la APP es romo y, en determinadas realizaciones de la invención, ambos extremos de un agente de ARNbc de la APP son romos.

En algunas realizaciones de los agentes de ARNbc de la invención, el ARNbc no tiene uno o dos extremos romos. En tales casos, hay al menos un nucleótido no emparejado al final de una cadena de un agente de ARNbc. Por ejemplo, cuando el extremo 3' de una cadena de un ARNbc se extiende más allá del extremo 5' de la otra cadena, o viceversa, hay un extremo con nucleótidos

protuberantes. Un ARNbc puede comprender un extremo protuberante de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más nucleótidos. Un extremo con nucleótidos protuberantes puede comprender o consistir en un análogo de nucleótido/nucleósido, que incluye un desoxinucleótido/nucleósido. Se entenderá que en algunas realizaciones un nucleótido protuberante está en una cadena sentido de un agente de ARNbc, en una cadena antisentido de un agente de ARNbc, o en ambos extremos de un agente de ARNbc y los nucleótidos de un nucleótido protuberante pueden estar presentes en el extremo 5'-terminal, el extremo 3'-terminal o ambos extremos de una cadena antisentido o sentido de un ARNbc. En determinadas realizaciones de la invención, uno o más de los nucleótidos en una protuberancia se reemplazan con un nucleósido con tiofosfato.

- 5
- 10 Tal como se usa en el presente documento, el término “cadena antisentido” o “cadena guía” se refiere a la cadena del agente de ARNbc de la APP que incluye una región que es casi complementaria a una secuencia diana de la APP. Tal como se usa en el presente documento, el término “cadena sentido” o “cadena pasajera” se refiere a la cadena de un agente de ARNbc de la APP que incluye una región que es casi complementaria a una región de la cadena antisentido del agente de ARNbc de la APP.
- 15

Modificaciones

- En algunas realizaciones de la invención, el ARN de un agente de ARNi de la APP se modifica químicamente para mejorar la estabilidad y/o una o más de otras características beneficiosas. Los ácidos nucleicos en determinadas realizaciones de la invención se pueden sintetizar y/o modificar mediante métodos bien establecidos en la técnica, por ejemplo, los descritos en “Current protocols in Nucleic Acid Chemistry”, Beaucage, S. L. *et al.* (Eds.), John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., USA, que se incorpora al presente documento como referencia. Las modificaciones que pueden estar presentes en determinadas realizaciones de los agentes de ARNbc de la APP de la invención incluyen, por ejemplo, (a) modificaciones en el extremo, p. ej., modificaciones en el extremo 5'-terminal (fosforilación, conjugación, enlaces invertidos, etc.), modificaciones en el extremo 3'-terminal (conjugación, nucleótidos de ADN, enlaces invertidos, etc.); (b) modificaciones de bases, p. ej., reemplazo con bases estabilizadoras, bases desestabilizadoras o bases que se emparejan con un repertorio expandido de complementarias, eliminación de bases (nucleótidos abásicos) o bases conjugadas; (c) modificaciones de azúcares (p. ej., en la posición 2' o la posición 4') o reemplazo de azúcares; y (d) modificaciones de la estructura principal, incluida la modificación o el reemplazo de los enlaces fosfodiéster. Algunos ejemplos específicos de compuestos de ARN útiles en determinadas realizaciones de agentes de ARNbc de la APP, agentes polinucleotídicos antisentido de la APP y agentes polinucleotídicos
- 20
- 25
- 30

sentido de la APP de la invención incluyen, entre otros, los ARN que comprenden estructuras principales modificadas o sin enlaces internucleotídicos naturales. Como ejemplo no limitante, un ARN que tiene una estructura principal modificada puede no tener un átomo de fósforo en la estructura principal. Los ARN que no tienen un átomo de fósforo en su estructura internucleosídica principal se pueden denominar oligonucleósidos. En determinadas realizaciones de la invención, un ARN modificado tiene un átomo de fósforo en su estructura internucleosídica principal.

Se entenderá que el término “molécula de ARN” o “ARN” o “molécula de ácido ribonucleico” abarca no solo las moléculas de ARN expresadas o presentes en la naturaleza, sino también los análogos y derivados de ARN que comprenden uno o más análogos o derivados de ribonucleótidos/ribonucleósidos, como se describe en el presente documento o como se conoce en la técnica. Los términos “ribonucleósido” y “ribonucleótido” se pueden usar indistintamente en el presente documento. Una molécula de ARN se puede modificar en la estructura de nucleobase o en la estructura principal de ribosa-fosfato, por ejemplo, como se describe en el presente documento más adelante, y las moléculas que comprenden análogos o derivados de ribonucleósidos deben conservar la capacidad de formar una cadena doble. Como ejemplos no limitantes, una molécula de ARN también puede incluir al menos un ribonucleósido modificado que incluye, entre otros, un nucleósido modificado con 2'-O-metilo, un nucleósido que comprende un grupo fosforotioato 5', un nucleósido terminal unido a un derivado de colesterilo o grupo bisdecilamida de ácido dodecanoico, un nucleósido bloqueado, un nucleósido abásico, un nucleósido modificado con 2'-desoxi-2'-fluoro, un nucleósido modificado con 2'-amino, un nucleósido modificado con 2'-alquilo, un nucleósido morfolino, un fosforamidato o una base no natural que comprende nucleósido, o cualquier combinación de estos. En algunas realizaciones de la invención, una molécula de ARN comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o hasta la longitud completa de los ribonucleósidos de la molécula del agente de ARNbc de la APP que son ribonucleósidos modificados. Las modificaciones no necesitan ser las mismas para cada uno de dicha pluralidad de ribonucleósidos modificados en una molécula de ARN.

Los agentes de ARNbc, agentes polinucleotídicos antisentido de la APP y/o agentes polinucleotídicos sentido de la APP de la invención pueden comprender, en algunas realizaciones, uno o más nucleótidos modificados seleccionados independientemente y/o uno o más enlaces no fosfodiéster seleccionados independientemente. Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "enlace internucleotídico", "enlace internucleosídico", "enlace", "enlace de la estructura principal" y "conector" pueden utilizarse indistintamente y se refieren a los grupos de enlace en la estructura principal del ARNbc de esta invención, que puede indicar específicamente

los enlaces entre nucleósidos no modificados o modificados, y/o entre un nucleósido no modificado o modificado y uno o más residuos, y/o entre un nucleósido no modificado o modificado y uno o más grupos de diana en una cadena de oligonucleótidos. En algunas realizaciones, el enlace puede seleccionarse independientemente de un enlace fosfodiéster (PO), un enlace fosforotioato (PS) y/o un enlace fosforoditioato (PS2) de un dinucleótido en cualquier posición de un oligonucleótido monocatenario o bicatenario. Como se usa en el presente documento, el término “seleccionado independientemente” usado en referencia a un elemento seleccionado, tal como un nucleótido modificado, enlace no fosfodiéster, etc., significa que dos o más elementos seleccionados pueden, no necesariamente, ser iguales entre sí.

Tal como se usa en el presente documento, una “base nucleotídica”, un “nucleótido” o una “nucleobase” es un compuesto heterocíclico de pirimidina o purina, que es un constituyente estándar de todos los ácidos nucleicos e incluye las bases que forman los nucleótidos adenina, guanina, citosina, timina y uracilo. Una nucleobase puede modificarse adicionalmente para incluir, sin limitar: bases universales, bases hidrófobas, bases con emparejamiento no específico, bases expandidas en tamaño y bases fluoradas. El término “ribonucleótido” o “nucleótido” se puede usar en el presente documento para referirse a un nucleótido no modificado, un nucleótido modificado, un análogo de nucleótido o una fracción de reemplazo sustituta. Los expertos en la técnica reconocerán que la guanina, la citosina, la adenina y el uracilo pueden reemplazarse por otras fracciones casi sin alterar las propiedades de emparejamiento de bases de un oligonucleótido que comprende un nucleótido que porta dicha fracción de reemplazo.

Tal como se utiliza en el presente documento, “opcionalmente” u “opcionalmente” significa que el evento o entorno descrito más adelante puede ocurrir, pero no necesariamente, incluso cuando el evento o entorno que ha ocurrido o no. Por ejemplo, “alquilo C1-6 opcionalmente sustituido por halógeno o ciano” significa que el halógeno o el ciano pueden estar presentes, pero no necesariamente, incluido el caso en el que el alquilo está sustituido por halógeno o ciano y el caso en el que el alquilo no está sustituido por halógeno y ciano.

Tal como se utiliza en el presente documento, en las estructuras químicas de los compuestos de la presente descripción, el enlace “” representa una configuración no especificada, es decir, si hay un isómero quiral presente en la estructura química, el enlace “” puede ser “” o “” o ambas configuraciones “” y “”. Aunque algunas de las fórmulas estructurales anteriores se representan como algunas formas isoméricas para simplificar, la presente descripción puede incluir todos los isómeros, tales como tautómeros, rotámeros y mezclas de los mismos. Los compuestos quirales adecuados incluyen los siguientes: isómeros geométricos, diastereómeros, racematos y enantiómeros.

Tal como se utiliza en el presente documento, “” o “” utilizados en las fórmulas químicas de la presente descripción pueden estar unidos a cualquiera de uno o más grupos según el alcance de la invención descrita en el presente documento.

En una realización, los ARN modificados contemplados para su uso en los métodos y composiciones descritos en el presente documento son ácidos nucleicos peptídicos (PNA) que tienen la capacidad de formar la estructura de cadena doble requerida y que permiten o median la degradación específica de un ARN diana a través de una vía de RISC. En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARN de interferencia de la APP incluye un ARN monocatenario que interactúa con una secuencia diana de ARN de la APP para dirigir la escisión del ARN de la APP diana.

Las estructuras principales de ARN modificadas pueden incluir, por ejemplo, fosforotioatos, fosforotioatos quirales, fosforoditioatos, fosfotriésteres, aminoalquilfosfotriésteres, metilo y otros alquilfosfonatos, incluidos 3'-alquilenfosfonatos y fosfonatos quirales, fosfinatos, fosforamidatos que incluyen 3'-aminofosforamidato y aminoalquilfosforamidatos, tionofosforamidatos, tionoalquilfosfonatos, tionoalquilfosfotriésteres y boranofosfatos que tienen enlaces 3'-5' normales, análogos unidos 2'-5' de estos y aquellos que tienen polaridad invertida en donde los pares adyacentes de unidades de nucleósidos están unidos 3'-5' a 5'-3' o 2'-5' a 5'-2'. También se incluyen varias sales, sales mixtas y formas de ácido libre. En la técnica se utilizan de forma habitual medios para preparar enlaces que contienen fósforo, y dichos métodos se pueden utilizar para preparar determinados agentes de ARNbc de la APP modificados, determinados polinucleótidos antisentido de la APP modificados y/o determinados polinucleótidos sentido de la APP modificados de la invención.

Las estructuras principales de ARN modificadas que no incluyen un átomo de fósforo tienen estructuras principales que están formadas por enlaces internucleosídicos de alquilo o cicloalquilo de cadena corta, heteroátomos mixtos y enlaces internucleosídicos de alquilo o cicloalquilo, o uno o más enlaces internucleosídicos heteroatómicos o heterocíclicos de cadena corta. Estos incluyen aquellos que tienen enlaces morfolino (formados en parte a partir de la porción de azúcar de un nucleósido); estructuras principales de siloxano; estructuras principales de sulfuro, sulfóxido y sulfona; estructuras principales de formacetilo y tioformacetilo; estructuras principales de metilenformacetilo y tioformacetilo; estructuras principales que contienen alqueno; estructuras principales de sulfamato; estructuras principales de metilenimino y metilenhidrazino; estructuras principales de sulfonato y sulfonamida; estructuras principales de amida; y otras que tienen componentes mixtos de N, O, S y CH₂. En la técnica, se utilizan de forma habitual medios para preparar estructuras principales de ARN modificado que no incluyen

un átomo de fósforo, y dichos métodos se pueden utilizar para preparar determinados agentes de ARNbc de la APP modificados, determinados agentes polinucleotídicos antisentido de la APP modificados y/o determinados agentes polinucleotídicos sentido de la APP modificados de la invención.

- 5 En determinadas realizaciones de la invención, los miméticos de ARN se incluyen en los ARNbc de la APP, agentes polinucleotídicos antisentido de la APP y/o agentes polinucleotídicos sentido de la APP, tales como, entre otros, reemplazo de los azúcares y el enlace internucleosídico, es decir, la estructura principal, de las unidades de nucleótidos con grupos novedosos. En dichas realizaciones, se mantienen las unidades de base para la hibridación con un compuesto diana de
- 10 ácido nucleico de la APP apropiado. Uno de dichos compuestos oligoméricos, un mimético de ARN que se ha demostrado que tiene excelentes propiedades de hibridación, se denomina ácido nucleico peptídico (PNA). En los compuestos de PNA, la estructura principal de azúcares de un ARN se reemplaza con una estructura principal que contiene amida, en particular, una estructura principal de aminoetilglicina. Las nucleobases se retienen y se unen directa o indirectamente a
- 15 los átomos de nitrógeno aza de la porción amida de la estructura principal. En la técnica, se utilizan de forma habitual medios para preparar miméticos de ARN y dichos métodos se pueden utilizar para preparar determinados agentes de ARNbc de la APP modificados de la invención.

- Algunas realizaciones de la invención incluyen ARN con estructuras principales de fosforotioato y oligonucleósidos con estructuras principales de heteroátomo y, en particular, -CH₂-NH-CH₂-,
- 20 -CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-[conocido como una estructura principal de metileno (metilimino) o MMI], -CH₂-O-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-CH₂- y -N(CH₃)-CH₂-[en donde la estructura principal de fosfodiéster natural se representa como -O-P-O-CH₂-]. En la técnica, se utilizan de forma habitual medios para preparar ARN con estructuras principales de fosforotioato y oligonucleósidos con estructuras principales de heteroátomos, y dichos métodos se pueden
- 25 utilizar para preparar determinados agentes de ARNbc de la APP modificados, determinados agentes polinucleotídicos antisentido de la APP y/o determinados agentes polinucleotídicos sentido de la APP de la invención.

- Los ARN modificados también pueden contener una o más fracciones de azúcares sustituidos. Los ARNbc de la APP, los agentes polinucleotídicos antisentido de la APP y/o los agentes
- 30 polinucleotídicos sentido de la APP de la invención pueden comprender uno de las siguientes en la posición 2': OH; F; O-, S- o N-alquilo; O-, S- o N-alquenilo; O-, S- o N-alquinilo; u O-alquil-O-alquilo, en donde el alquilo, alquenilo y alquinilo que pueden ser alquilo C₁ a C₁₀ o alquenilo y alquinilo C₂ a C₁₀ sustituido o no sustituido. Los ejemplos de modificaciones adecuadas incluyen O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂ y

$O(CH_2)_nON[(CH_2)_mCH_3]_2$, en donde n y m tienen un valor de 1 a aproximadamente 10. En otras realizaciones, los ARNbc incluyen uno de los siguientes en la posición 2': alquilo C_1 a C_{10} inferior, alquilo inferior sustituido, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo u O-aralquilo, SH, SCH_3 , OCN, Cl, Br, CN, CF_3 , OCF_3 , $SOCH_3$, SO_2CH_3 , ONO_2 , NO_2 , N_3 , NH_2 , heterocicloalquilo, heterocicloalcarilo, aminoalquilamino, polialquilamino, sililo sustituido, un grupo de escisión de ARN, un grupo indicador, un intercalador, un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas de un agente de ARNbc de la APP o un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas de un agente de ARNbc de la APP, un polinucleótido antisentido de la APP y/o un polinucleótido sentido de la APP, y otros sustituyentes que tienen propiedades similares.

En algunas realizaciones, la modificación incluye un 2'-metoxietoxi (2'-O- $CH_2CH_2OCH_3$, también conocido como 2'-O-(2-metoxietilo) o 2'-MOE) (Martin *et al.*, Helv. Chim. Acta, 1995, 78:486-504), es decir, un grupo alcoxi-alcoxi. Otro ejemplo de modificación es 2'-dimetilaminoxietoxi, es decir, un grupo $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, también conocido como 2'-DMAOE, como se describe a continuación en los ejemplos de la presente descripción, y 2'-dimetilaminoetoxietoxi (también conocido en la técnica como 2'-O-dimetilaminoetoxietilo o 2'-DMAEOE), es decir, 2'-O- $CH_2-O-CH_2-N(CH_2)_2$. En la técnica, se utilizan de forma habitual medios para preparar ARN modificados, tales como los descritos, y dichos métodos se pueden utilizar para preparar determinados agentes de ARNbc de la APP modificados de la invención.

Otras modificaciones incluyen 2'-metoxi (2'- OCH_3), 2'-aminopropoxi (2'- $OCH_2CH_2CH_2NH_2$) y 2'-fluoro (2'-F). También se pueden realizar modificaciones similares en otras posiciones del ARN de un agente de ARNbc de la APP, polinucleótido antisentido de la APP y/o polinucleótido sentido de la APP de la invención, particularmente en la posición 3' del azúcar del nucleótido 3'-terminal o de los ARNbc de la APP unidos en 2'-5', polinucleótidos antisentido de la APP o polinucleótidos sentido de la APP, y en la posición 5' del nucleótido 5'-terminal. Los agentes de ARNbc de la APP, los agentes polinucleotídicos antisentido de la APP y/o los agentes polinucleotídicos sentido de la APP también pueden tener miméticos de azúcares, tales como restos ciclobutilo, en lugar del azúcar pentofuranosilo. En la técnica se utilizan de forma habitual medios para preparar ARN modificados, tales como los descritos, y dichos métodos se pueden utilizar para preparar determinados agentes de ARNbc modificados de la APP, agentes polinucleotídicos antisentido de la APP y/o agentes polinucleotídicos sentido de la APP de la invención.

Un agente de ARNbc de la APP, un polinucleótido antisentido de la APP y/o un polinucleótido sentido de la APP pueden, en algunas realizaciones, incluir modificaciones o sustituciones de nucleobases (con frecuencia, denominadas en la técnica simplemente como “base”). Tal como se usa en el presente documento, las nucleobases “no modificadas” o “naturales” incluyen las

bases de purina adenina y guanina, y las bases de pirimidina timina, citosina y uracilo. Las nucleobases modificadas incluyen otras nucleobases sintéticas y naturales, tales como 5-metilcitosina (5-Me-C), 5-hidroximetilcitosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-metil y otros derivados alquílicos de adenina y guanina, 2-propil y otros derivados alquílicos de adenina y guanina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-halouracilo y citosina, 5-propiniluracilo y citosina, 6-azouracilo, citosina y timina, 5-uracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo, 8-amino, 8-tiol, 8-tioalquilo, 8-hidroxilo, y otras adeninas y guaninas 8-sustituidas, 5-halo, particularmente, 5-bromo, 5-trifluorometilo y otros uracilos y citosinas 5-sustituidos, 7-metilguanina y 7-metiladenina, 8-azaguanina y 8-azaadenina, 7-deazaguanina y 7-azaadenina y 3-deazaguanina y 3-deazaadenina. En la técnica, se conocen nucleobases adicionales que se pueden incluir en determinadas realizaciones de los agentes de ARNbc de la APP de la invención: véase, por ejemplo, *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. Ed. Wiley-VCH, 2008; *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, páginas 858-859, Kroschwitz, J. L, Ed. John Wiley & Sons, 1990, English *et al.*, *Angewandte Chemie, International Edition*, 1991, 30, 613, Sanghvi, Y S., Chapter 15, *dsRNA Research and Applications*, páginas 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. En la técnica se utilizan de forma habitual medios para preparar ARNbc, agentes polinucleotídicos antisentido de la APP y/o agentes polinucleotídicos sentido de la APP que comprenden modificaciones y/o sustituciones de nucleobases, tales como las descritas en el presente documento, y dichos métodos se pueden utilizar para preparar determinados agentes de ARNbc de la APP, agentes polinucleotídicos sentido de la APP y/o agentes polinucleotídicos antisentido de la APP modificados de la invención.

Determinadas realizaciones de agentes de ARNbc de la APP, agentes polinucleotídicos antisentido de la APP y/o agentes polinucleotídicos sentido de la APP de la invención incluyen ARN modificado con uno o más ácidos nucleicos bloqueados (LNA). Un ácido nucleico bloqueado es un nucleótido con una fracción de ribosa modificada que comprende un puente adicional que une los carbonos 2' y 4'. Esta estructura “bloquea” eficazmente la ribosa en la conformación estructural 3'-endo. La adición de ácidos nucleicos bloqueados a un agente de ARNbc de la APP, polinucleótidos antisentido de la APP y/o polinucleótidos sentido de la APP de la invención puede aumentar la estabilidad en el suero y reducir los efectos inespecíficos (Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, O R. *et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193). En la técnica se utilizan de forma habitual medios para preparar agentes de ARNbc, agentes polinucleotídicos antisentido de la APP y/o agentes polinucleotídicos sentido de la APP que comprenden uno o varios ácidos nucleicos bloqueados, y dichos métodos se pueden utilizar

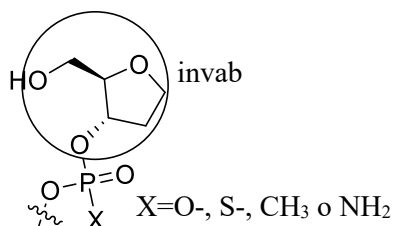
para preparar determinados agentes de ARNbc de la APP modificados de la invención.

En determinadas realizaciones de los compuestos de ARNbc de la APP, los agentes polinucleotídicos sentido y/o los agentes polinucleotídicos antisentido de la invención incluyen al menos un nucleótido modificado, en donde el al menos un nucleótido modificado comprende:

5 un nucleótido 2'-O-metilo, nucleótido 2'-fluoro, nucleótido 2'-desoxi, mimético de nucleótido 2'3'-seco, nucleótido bloqueado, nucleótido 2'-F-arabino, nucleótido 2'-metoxietilo, nucleótido modificado con 2'-amino, nucleótido modificado con 2'-alquilo, nucleótido morfolino y un nucleótido 3'-O-Me, nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, nucleótido que comprende fosfonato de vinilo, nucleótido que comprende ácido nucleico de adenosina-glicol (GNA), nucleótido que comprende isómero S del ácido nucleico de timidina-glicol (GNA), un
10 nucleótido que comprende 2-hidroximetil-tetrahidrofurano-5-fosfato, un nucleótido que comprende 2'-desoxitimidina-3'-fosfato, un nucleótido que comprende 2'-desoxiguanosina-3'-fosfato, un nucleótido que comprende 2'-desoxiadenosina-3'-fosfato, un nucleótido que comprende 2'-desoxicitidina-3'-fosfato, un nucleótido que comprende 2'-desoxiuridina-3'-fosfato
15 o un nucleótido terminal unido a un derivado de colesterilo o grupo bisdecilamida de ácido dodecanoico, un nucleótido modificado con 2'-amino, una fosfonamidita o un nucleótido que comprende una base no natural. En algunas realizaciones, un compuesto de ARNbc del SCN9A incluye un nucleótido de E-vinilfosfonato en el extremo 5' de la cadena antisentido, también denominada cadena guía en el presente documento.

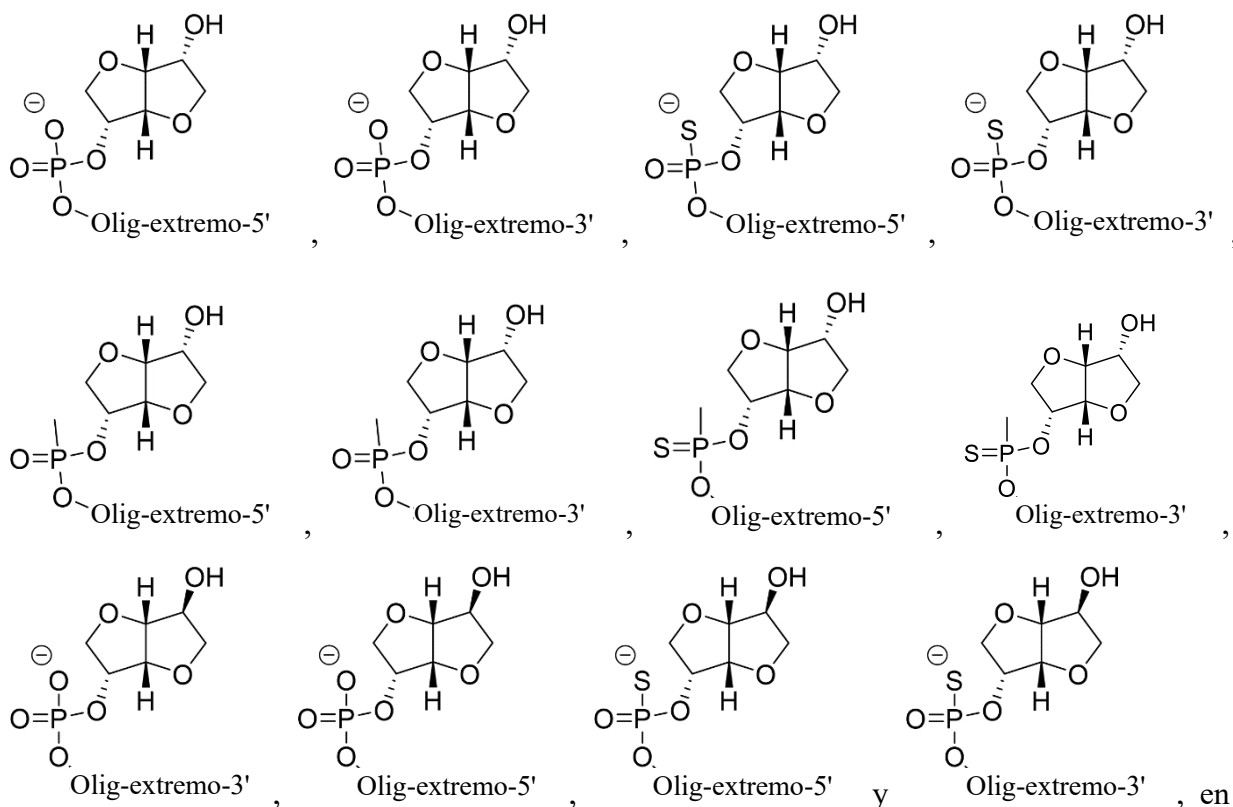
20 En determinadas realizaciones de compuestos de ARNbc de la APP, el extremo 3'-terminal y 5'-terminal de los agentes polinucleotídicos sentido y/o el extremo 3'-terminal de los agentes polinucleotídicos antisentido de la invención incluyen al menos un nucleótido modificado, en donde el al menos un nucleótido modificado comprende los siguientes: nucleótido abásico, ribitol, nucleótido invertido, nucleótido abásico invertido, nucleótido de 2'-O-Me invertido, 2'-
25 desoxinucleótido invertido. Los expertos en la técnica saben que incluir un nucleótido abásico o abásico invertido al final del oligonucleótido mejora la estabilidad (Czauderna *et al.* Structural variations and stabilizing modifications of synthetic siRNAs in mammalian cells. *Nucleic Acids Res.* 2003; 31(11): 2705-2716. doi:10.1093/nar/gkg393). En algunas realizaciones, un compuesto de ARNbc de la APP incluye uno o más residuos abásicos invertidos (invab) en el
30 extremo 3'-terminal o el extremo 5'-terminal, o tanto en el extremo 3'-terminal como en el extremo 5'-terminal. Los residuos abásicos invertidos (invab) ejemplificados incluyen, entre otros, los siguientes:

cuando está en el extremo 3'-terminal:

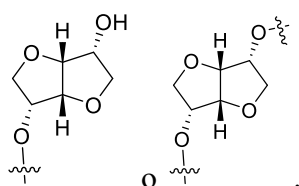


unido al extremo 3'-terminal del oligonucleótido

En determinadas realizaciones de compuestos de ARNbc de la APP, el extremo 3'-terminal y 5'-terminal de los agentes polinucleotídicos sentido y/o el extremo 3'-terminal de los agentes polinucleotídicos antisentido de la invención incluyen al menos un nucleótido modificado, en donde el al menos un nucleótido modificado comprende: nucleótido con isomanida o estereoisómero de dicho nucleótido con isomanida. Algunos ejemplos específicos de nucleótidos con isomanida o estereoisómeros de dichos nucleótidos con isomanida incluyen, entre otros:



donde la frase “Olig” representa independientemente una fracción de polinucleótido. Algunos ejemplos de residuos de isomanida (imann) incluyen, entre otros, los siguientes:

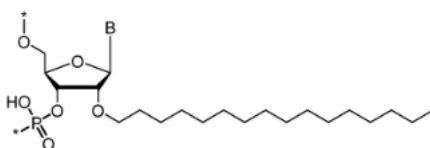


En determinadas realizaciones, los nucleótidos con isomanida pueden conjugarse, además, con

uno o más grupos diana o moléculas de suministro, tales como fracciones de GalNAc.

En determinadas realizaciones de compuestos de ARNbc de la APP, los agentes polinucleotídicos antisentido de la invención incluyen al menos un nucleótido modificado, en donde al menos un nucleótido modificado comprende un nucleótido de ácido nucleico desbloqueado (UNA) y/o un nucleótido de ácido nucleico de glicol (GNA). Los expertos en la técnica saben que UNA y GNA son modificaciones químicas que desestabilizan la temperatura, que pueden mejorar significativamente el perfil inespecífico de un compuesto de ARNip (Janas, *et al.*, Selection of GalNAc-conjugated siRNAs with limited off-target-driven rat hepatotoxicity. Nat Commun. 2018; 9(1): 723. doi:10.1038/s41467-018-02989-4; Laursen *et al.*, Utilization of unlocked nucleic acid (UNA) to enhance siRNA performance *in vitro* and *in vivo*. Mol BioSyst. 2010; 6:862–70).

Determinadas realizaciones de los agentes de ARNbc de la APP incluyen al menos una fracción lipófila que comprende, por ejemplo, entre otros, una cadena de hidrocarburo C₁₆ saturado o insaturado (p. ej., un alquilo o alqueno C₁₆ lineal). En la presente solicitud se proporciona una fracción lipófila incluida en cualquiera de las posiciones del agente de ARNbc. En algunas realizaciones, la fracción lipófila se conjuga con una nucleobase, una fracción de azúcar o un enlace internucleosídico del agente de ARNi bicatenario. Por ejemplo, una fracción C₁₆ puede conjugarse a través del 2'-oxígeno de un ribonucleótido, como se muestra en la siguiente estructura:



Tal como se utiliza en el presente documento, "lipófilo" o "fracción lipófila" se refiere en términos generales a cualquier compuesto o fracción química que tenga afinidad por los lípidos. Una forma de caracterizar la lipofilicidad de la fracción lipófila es mediante el coeficiente de partición octanol-agua, logK_{ow}, en donde K_{ow} es la relación entre la concentración de unas sustancias químicas en la fase octanol y su concentración en la fase acuosa de un sistema de dos fases en equilibrio. El coeficiente de partición octanol-agua es una propiedad de una sustancia medida en el laboratorio. Sin embargo, también se puede predecir mediante el uso de coeficientes atribuidos a los componentes estructurales de una sustancia química que se calculan utilizando métodos empíricos o de primeros principios (véase, por ejemplo, Tetko *et al.*, J. Chem. Inf. Comput. Sci. 41:1407-21 (2001), que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad). Proporciona una medida termodinámica de la tendencia de una sustancia a preferir un medio oleoso o no acuoso en lugar de agua (es decir su equilibrio hidrófilo/lipófilo). En

principio, una sustancia química tiene carácter lipófilo cuando su logKow es superior a 0.

Otra modificación que se puede incluir en el ARN de determinadas realizaciones de agentes de ARNbc de la APP, agentes polinucleotídicos antisentido de la APP y/o agentes polinucleotídicos sentido de la APP de la invención comprende unir químicamente al ARN uno o más ligandos, fracciones o conjugados que mejoran una o más características del agente de ARNbc de la APP, agente polinucleotídico antisentido de la APP y/o agente polinucleotídico sentido de la APP, respectivamente. Algunos ejemplos no limitantes de características que se pueden mejorar son los siguientes: actividad del agente de ARNbc de la APP, polinucleótido antisentido de la APP y/o polinucleótido sentido de la APP, distribución celular, suministro de un agente de ARNbc de la APP, propiedades farmacocinéticas de un agente de ARNbc de la APP y captación celular del agente de ARNbc de la APP. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP comprende uno o más grupos diana o grupos de enlace, que en determinadas realizaciones de los agentes de ARNbc de la APP de la invención se conjugan con la cadena sentido. Un ejemplo no limitante de un grupo diana es un compuesto que comprende N-acetilgalactosamina (GalNAc). Los términos “grupo diana”, “agente diana”, “agente de enlace”, “compuesto diana”, “molécula de suministro”, “compuesto de suministro” y “ligando diana” se pueden usar indistintamente en el presente documento. En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP comprende un compuesto diana que está conjugado con el extremo 5'-terminal de la cadena sentido. En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP comprende un compuesto diana que está conjugado con el extremo 3'-terminal de la cadena sentido. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP comprende un grupo diana que comprende GalNAc. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP comprende un grupo diana que comprende una fracción lipídica. En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP no incluye un compuesto diana conjugado con el extremo 3'-terminal y el extremo 5'-terminal, o con ambos, de la cadena sentido. En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP no incluye un compuesto diana que contiene GalNAc conjugado con el extremo 5'-terminal y el extremo 3'-terminal, o con ambos, de la cadena sentido.

Los agentes diana y de enlace adicionales son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, los agentes diana y de enlace que se pueden usar en determinadas realizaciones de la invención incluyen, entre otros, restos lipídicos, tales como una fracción de colesterol (Letsinger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556), ácido cólico (Manoharan *et al.*, Biorg. Med. Chem. Let., 1994, 4:1053-1060), un tioéter, p. ej., beril-S-tritiltiol (Manoharan *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan *et al.*, Biorg. Med. Chem. Let., 1993, 3:2765-2770), un tiocolesterol (Oberhauser *et al.*, Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538), una cadena alifática, p.

ej., residuos de dodecandiol o undecilo (Saison-Behmoaras *et al.*, EMBO J, 1991, 10:1111-1118; Kabanov *et al.*, FEBS Lett., 1990, 259:327-330; Svinarchuk *et al.*, Biochimie, 1993, 75:49-54), un fosfolípido, p. ej., di-hexadecil-rac-glicerol o 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicero-3-fosfonato de trietil-amonio (Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654; Shea *et al.*, Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783), una poliamina o una cadena de polietilenglicol (Manoharan *et al.*, Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973) o ácido adamantano acético (Manoharan *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654), una fracción de palmitilo (Mishra *et al.*, Biochem. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237) o una fracción de octadecilamina o hexilamino-carboniloxicolesterol (Crooke *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937).

- 10 Determinadas realizaciones de una composición que comprende un agente de ARNbc de la APP, un polinucleótido antisentido de la APP y/o un polinucleótido sentido de la APP pueden comprender un ligando que altera la distribución, la selección como diana, etc. del agente de ARNbc de la APP. En algunas realizaciones de una composición que comprende un agente de ARNbc de la APP de la invención, la presencia del ligando aumenta la afinidad por una diana
- 15 seleccionada, por ejemplo, una molécula, célula o un tipo celular, un compartimento, por ejemplo, un compartimento celular o de un órgano, un tejido, órgano o región del cuerpo, en comparación con la ausencia de dicho ligando. Un ligando útil en una composición y/o un método de la invención puede ser una sustancia de origen natural, tal como una proteína (p. ej., albúmina sérica humana [HSA], lipoproteína de baja densidad [LDL] o globulina); un carbohidrato (p. ej., un dextrano, pululano, quitina, quitosano, inulina, ciclodextrina o ácido hialurónico); o un lípido.
- 20 Un ligando también puede ser una molécula recombinante o sintética, tal como un polímero sintético, por ejemplo, un poliaminoácido sintético o poliamina. Algunos ejemplos de poliaminoácidos son polilisina (PLL), poli (ácido L-aspartico), poli (ácido L-glutámico), copolímero de estireno-anhídrido de ácido maleico, copolímero de poli (L-láctido-co-glicolizado), copolímero de divinil éter-anhídrido maleico, copolímero de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida (HMPA), polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), poliuretano, poli (ácido 2-etilacrílico), polímeros de N-isopropilacrilamida o polifosfazina.
- 25 Algunos ejemplos de poliaminas incluyen las siguientes: polietilenimina, polilisina (PLL), espermina, espermidina, poliamina, pseudopéptido-poliamina, poliamina peptidomimética, poliamina dendrímica, arginina, amidina, protamina, lípido catiónico, porfirina catiónica, sal
- 30 cuaternaria de una poliamina o un péptido alfa helicoidal.

Un ligando incluido en una composición y/o un método de la invención puede comprender un grupo diana, cuyos ejemplos no limitantes son un agente diana celular o tisular, p. ej., una lectina, glicoproteína, lípido o proteína, p. ej., un anticuerpo que se une a un tipo de célula específico, tal

35 como una célula del SNC, una célula renal o una célula hepática. Un grupo diana puede ser una

tiotropina, melanotropina, lectina, glicoproteína, proteína tensioactiva A, carbohidrato de mucina, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina, N-acetilglucosamina, manosa multivalente, fucosa multivalente, poliaminoácidos glicosilados, galactosa multivalente, transferrina, bisfosfonato, poliglutamato, poliaspartato, un lípido, colesterol, un esteroide, ácido biliar, folato, vitamina B12, vitamina A, biotina o un péptido RGD o mimético de péptido RGD.

Otros ejemplos de ligandos incluyen colorantes, agentes intercalantes (p. ej., acridinas), reticulantes (p. ej., psoraleno, mitomicina C), porfirinas (TPPC4, texafirina, safirina), hidrocarburos aromáticos policíclicos (p. ej., fenazina, dihidrofenazina, fenantrolina, pirenos), tripéptido lis-tir-lis, aminoglucósidos, aminoglucósidos de guanidio, endonucleasas artificiales (p. ej., EDTA), moléculas lipófila, p. ej., colesterol (y análogos tio del mismo), ácido cólico, ácido colánico, ácido litocólico, ácido adamantano acético, ácido 1-pireno butírico, dihidrotestosterona, glicerol (p. ej., ésteres [p. ej., ésteres de ácidos grasos mono, bis o tris, p. ej., ácidos grasos de C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19 o C20] y éteres de los mismos, p. ej., alquilo C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19 o C20; p. ej., 1,3-bis-O(hexadecil)glicerol, 1,3-bis-O(octaadecil)glicerol), grupo geranil oxi hexilo, hexadecilglicerol, borneol, mentol, 1,3-propanodiol, grupo heptadecilo, ácido palmítico, ácido esteárico (p. ej., diestearato de glicerilo), ácido oleico, ácido mirístico, ácido O3-(oleoil)litocólico, ácido O3-(oleoil)colénico, dimetoxitritilo o fenoxazina) y conjugados peptídicos (p. ej., péptido antennapedía, péptido Tat), agentes alquilantes, fosfato, amino, mercapto, PEG (p. ej., PEG-40K), MPEG, [MPEG]2, poliamino, alquilo, alquilo sustituido, marcadores radiomarcados, enzimas, haptenos (p. ej. biotina), facilitadores del transporte/absorción (p. ej., aspirina, naproxeno, vitamina E, ácido fólico), ribonucleasas sintéticas (p. ej., imidazol, bisimidazol, histamina, grupos de imidazol, conjugados de acridina-imidazol, complejos Eu³⁺ de tetraazamacrociclos), dinitrofenilo, HRP o AP.

Un ligando incluido en una composición y/o un método de la invención puede ser una proteína, por ejemplo, una glicoproteína o un péptido, por ejemplo, una molécula con una afinidad específica por un coligando, o un anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo que se une a un tipo de célula específico, tal como una célula cancerosa, célula endotelial, célula cardíaca o célula ósea.

Un ligando útil en una realización de una composición y/o un método de la invención puede ser una hormona o un receptor hormonal. Un ligando útil en una realización de una composición y/o un método de la invención puede ser un lípido, lectina, carbohidratos, vitamina, cofactores, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina, N-acetilglucosamina manosa multivalente o fucosa multivalente. Un ligando útil en una realización de una composición y/o un método de la invención puede ser una sustancia que puede aumentar la

captación del agente de ARNbc de la APP en la célula, por ejemplo, mediante la alteración del citoesqueleto de la célula, por ejemplo, alteración de los microtúbulos, microfilamentos y/o filamentos intermedios de la célula. Algunos ejemplos no limitantes de este tipo de agente son los siguientes: taxanos, vincristina, vinblastina, citocalasina, nocodazol, japlakinolida, latrunculina A, faloidina, swinholida A, indanocina y mioservina.

En algunas realizaciones, un ligando unido a un agente de ARNbc de la APP de la invención funciona como un modulador farmacocinético (PK). Un ejemplo de un modulador PK que se puede usar en las composiciones y los métodos de la invención incluye, entre otros: un lipófilo, un ácido biliar, un esteroide, un análogo de fosfolípido, un péptido, un agente de unión a proteínas, PEG, una vitamina, colesterol, un ácido graso, ácido cólico, ácido litocólico, dialquilglicéridos, diacilglicérido, un fosfolípido, un esfingolípido, naproxeno, ibuprofeno, vitamina E, biotina, un aptámero que se une a una proteína sérica, etc. También se sabe que los oligonucleótidos que comprenden una serie de enlaces fosforotioato se unen a la proteína sérica, por lo que los oligonucleótidos cortos, por ejemplo, oligonucleótidos de aproximadamente 5 bases, 10 bases, 15 bases o 20 bases, que comprenden múltiples enlaces fosforotioato en la estructura principal también se pueden usar en las composiciones y/o los métodos de la invención como ligandos.

Composiciones de agentes de ARNbc de la APP

En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP es parte de una composición. Una composición de la invención puede incluir uno o más agentes de ARNbc de la APP y, opcionalmente, uno o más de un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente de suministro, un agente diana, un marcador detectable, etc. Un ejemplo no limitante de un agente diana que puede ser útil según algunas realizaciones de los métodos de la invención es un agente que dirige un agente de ARNbc de la APP de la invención a y/o hacia el interior de una célula que se va a tratar. Un agente diana de preferencia dependerá de elementos tales como la naturaleza de la enfermedad o afección asociada a la APP y del tipo de célula diana. En un ejemplo no limitante, en algunas realizaciones de la invención puede ser deseable dirigir un agente de ARNbc de la APP a y/o hacia el interior de una célula hepática. En un ejemplo no limitante, en algunas realizaciones de la invención puede ser deseable dirigir un agente de ARNbc de la APP a y/o hacia el interior de una célula del cerebro. En un ejemplo no limitante, en algunas realizaciones de la invención puede ser deseable dirigir un agente de ARNbc de la APP a y/o hacia el interior de una célula de la médula espinal. Se entenderá que en algunas realizaciones de los métodos de la invención, un agente terapéutico comprende un agente de ARNbc de la APP con solo un agente de suministro, tal como un agente de suministro que

comprende N-acetilgalactosamina (GalNAc) o una fracción lipófila, sin ningún elemento adicional unido. Por ejemplo, en algunos aspectos de la invención, un agente de ARNbc de la APP puede unirse a un compuesto de suministro que comprende GalNAc e incluirse en una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y administrarse a una célula o sujeto sin ningún marcador detectable, o agentes diana, etc., unidos al agente de ARNbc de la APP.

En los casos en que un agente de ARNbc de la APP de la invención se administra con uno o más agentes de suministro, agentes diana, agentes de marcación, etc. y/o se une a ellos, un experto en la técnica sabrá reconocerlo y podrá seleccionar y usar agentes adecuados para su uso en los métodos de la invención. Los agentes de marcación se pueden usar en determinados métodos de la invención para determinar la ubicación de un agente de ARNbc de la APP en células y tejidos y se pueden usar para determinar la ubicación de una célula, tejido u órgano de una composición de tratamiento que comprende un agente de ARNbc de la APP que se ha administrado en los métodos de la invención. Los procedimientos para unir y utilizar agentes de marcación, tales como marcadores enzimáticos, colorantes, radiomarcadores, etc., son bien conocidos en la técnica. Se entenderá que en algunas realizaciones de las composiciones y métodos de la invención, un agente de marcación se une a uno o ambos de un polinucleótido sentido y un polinucleótido antisentido incluidos en un agente de ARNbc de la APP.

Suministro de agentes de ARNbc de la APP y agentes polinucleotídicos antisentido de la APP

Determinadas realizaciones de los métodos de la invención incluyen el suministro de un agente de ARNbc de la APP a una célula. Tal como se usa en el presente documento, el término “suministro o administración” significa facilitar o efectuar la captación o absorción en la célula. La absorción o captación de un agente de ARNbc de la APP puede producirse a través de procesos celulares activos o difusivos sin ayuda, o mediante el uso de agentes de suministro, agentes diana, etc. que pueden estar asociados con un agente de ARNbc de la APP de la invención. Los medios de administración que son adecuados para su uso en los métodos de la invención incluyen, entre otros: administración *in vivo*, en la que se inyecta un agente de ARNbc de la APP en un tejido o se administra por vía sistémica. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP se une a un agente de suministro.

Algunos ejemplos no limitantes de métodos que se pueden utilizar para suministrar agentes de ARNbc de la APP a células, tejidos y/o sujetos incluyen los siguientes: conjugados ARNbc de la APP-GalNAc, tecnología SAMiRNA, métodos de suministro basados en LNP y suministro de ARN desnudo. Estos y otros métodos de suministro se han utilizado con éxito en la técnica para

suministrar agentes terapéuticos de ARNi para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones, tales como, entre otras: enfermedades neurodegenerativas, enfermedades hepáticas, porfiria aguda intermitente (AIP), hemofilia, fibrosis pulmonar, etc. Los detalles de los diversos medios de suministro se encuentran en publicaciones como Nikam, R.R. & K. R. Gore (2018) Nucleic Acid Ther, 28 (4), 209-224 Aug 2018; Springer A.D. & S.F. Dowdy (2018) Nucleic Acid Ther. Jun 1; 28(3): 109-118; Lee, K. *et al.*, (2018) Arch Pharm Res, 41(9), 867-874; Nair, J.K. *et al.*, (2014) J. Am. Chem. Soc. 136:16958-16961; Imran Sajid M. *et al.*, (2023) Adv Drug Deliv Rev. 199:114968, y Padmakumar S. *et al.*, (2022) J Control Release. 352:121-145; cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia.

- 10 Algunas realizaciones de la invención comprenden el uso de nanopartículas lipídicas (LNP) para suministrar un agente de ARNbc de la APP de la invención a una célula, tejido y/o sujeto. Las LNP se utilizan habitualmente para la administración *in vivo* de agentes de ARNbc de la APP, incluidos los agentes terapéuticos de ARNbc de la APP. Un beneficio de usar una LNP u otro agente de suministro es una mayor estabilidad del agente de ARN de la APP cuando se administra
- 15 a un sujeto usando la LNP u otro agente de suministro. En algunas realizaciones de la invención, una LNP comprende una LNP catiónica que está cargada con una o más moléculas de ARNi de la APP de la invención. La LNP que comprende la o las moléculas de ARNi de la APP se administran a un sujeto, las LNP y sus moléculas de ARNi de la APP unidas son captadas por las células a través de la endocitosis, su presencia da como resultado la liberación de moléculas
- 20 desencadenantes de ARNi, que median en la ARNi.

Algunas realizaciones de la invención comprenden el uso de fracciones funcionales para suministrar un agente de ARNbc de la APP de la invención a una célula, tejido y/o sujeto.

- Una fracción funcional es una molécula que confiere una o más actividades adicionales al agente silenciador del ARN. En determinadas realizaciones, las fracciones funcionales mejoran la
- 25 captación celular por parte de las células diana (p. ej., células neuronales). Por lo tanto, la descripción incluye agentes silenciadores del ARN que están conjugados o no conjugados (p. ej., en su extremo 5'-terminal y/o 3'-terminal) con otra fracción (p. ej., una fracción de ácido no-nucleico tal como un péptido), un compuesto orgánico (p. ej., un colorante) o similar. La conjugación se puede lograr mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, utilizando
- 30 los métodos de Lambert *et al.*, Drug Deliv. Rev.: 47(1), 99-112 (2001) (describe ácidos nucleicos cargados en nanopartículas de polialquil-cianoacrilato [PACA]); Fattal *et al.*, J. Control Release 53(1-3): 137-43 (1998) (describe ácidos nucleicos unidos a nanopartículas); Schwab *et al.*, Ann. Oncol. 5 Suppl. 4:55-8 (1994) (describe ácidos nucleicos unidos a agentes intercalantes, grupos hidrófobos, policationes o nanopartículas de PACA); y Godard *et al.*, Eur. J. Biochem.

232(2):404-10 (1995) (describe ácidos nucleicos unidos a nanopartículas).

En una determinada realización, la fracción funcional es una fracción hidrófoba. En una determinada realización, la fracción hidrófoba se selecciona del grupo que consiste en ácidos grasos, esteroides, secosteroides, lípidos, gangliósidos y análogos de nucleósidos, endocannabinoides y vitaminas. En una determinada realización, el esteroide se selecciona del grupo que consiste en colesterol y ácido litocólico (LCA). En una determinada realización, el ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosanoico (DCA). En una determinada realización, la vitamina se selecciona del grupo que consiste en colina, vitamina A, vitamina E y derivados o metabolitos de las mismas. En una determinada realización, la vitamina se selecciona del grupo que consiste en ácido retinoico y succinato de alfa-tocoferilo.

En una determinada realización, un agente silenciador de ARN de la descripción se conjuga con una fracción lipófila. En una realización, la fracción lipófila es un ligando que incluye un grupo catiónico. En otra realización, la fracción lipófila está unida a una o ambas cadenas de un ARNip.

En un ejemplo de realización, la fracción lipófila está unida a un extremo de la cadena sentido del ARNip. En otro ejemplo de realización, la fracción lipófila está unida al extremo 3'-terminal de la cadena sentido. En determinadas realizaciones, la fracción lipófila se selecciona del grupo que consiste en colesterol, vitamina E, vitamina K, vitamina A, ácido fólico, un colorante catiónico (p. ej., Cy3). En un ejemplo de realización, la fracción lipófila es colesterol. Otras fracciones lipófilas incluyen ácido cólico, ácido acético adamantano, ácido 1-pireno butírico, dihidrotestosterona, 1,3-bis-O(hexadecil)glicerol, grupo geranil oxi hexilo, hexadecilglicerol, borneol, mentol, 1,3-propanodiol, grupo heptadecilo, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido O3-(oleoil)litocólico, ácido O3-(oleoil)colénico, dimetoxitritilo o fenoxazina.

En determinadas realizaciones, las fracciones funcionales pueden comprender uno o más ligandos anclados a un agente silenciador de ARN para mejorar la estabilidad, la termodinámica de hibridación con un ácido nucleico diana, la orientación a un tejido o tipo de célula particular, o la permeabilidad celular, p ej., mediante un mecanismo dependiente o independiente de la endocitosis. Los ligandos y las modificaciones asociadas también pueden aumentar la especificidad de la secuencia y, en consecuencia, disminuir la selectividad inespecífica. Un ligando anclado puede incluir una o más bases o azúcares modificados que pueden funcionar como intercaladores. Estos pueden estar ubicados en una región interna, como en una protuberancia del agente silenciador de ARN/cadena doble diana. El intercalador puede ser un compuesto aromático, por ejemplo, un compuesto aromático policíclico o un compuesto aromático heterocíclico. Un intercalador policíclico puede tener capacidades de apilamiento y

puede incluir sistemas con 2, 3 o 4 anillos fusionados. Las bases universales descritas en el presente documento pueden estar incluidas en un ligando. En una realización, el ligando puede incluir un grupo de escisión que contribuye a la inhibición del gen diana mediante la escisión del ácido nucleico diana. El grupo de escisión puede ser, por ejemplo, una bleomicina (p. ej., bleomicina-A5, bleomicina-A2 o bleomicina-B2), pireno, fenantrolina (p. ej., O-fenantrolina), una poliamina, un tripéptido (p. ej., tripéptido lys-tyr-lys) o un grupo quelante de iones metálicos. El grupo quelante de iones metálicos puede incluir, p. ej., un complejo macrocíclico Lu(III) o EU(III), un derivado de 2,9-dimetilfenantrolina Zn(II), una terpiridina Cu(II) o acridina, que pueden promover la escisión selectiva del ARN diana en el sitio de la protuberancia por iones metálicos libres, como Lu(III). En algunas realizaciones, un ligando peptídico se puede anclar a un agente silenciador de ARN para promover la escisión del ARN diana, p. ej., en la región de la protuberancia. Por ejemplo, el 1,8-dimetil-1,3,6,8,10,13-hexaazaciclotetradecano (ciclám) se puede conjugar con un péptido (p. ej., mediante un derivado de aminoácido) para promover la escisión del ARN diana. Un ligando anclado puede ser un ligando aminoglucósido, que puede hacer que un agente silenciador de ARN tenga propiedades de hibridación mejoradas o una especificidad de secuencia mejorada. Algunos ejemplos de aminoglucósidos incluyen polilisina glicosilada, polilisina galactosilada, neomicina B, tobramicina, kanamicina A y conjugados de acridina de aminoglucósidos, como Neo-N-acridina, Neo-S-acridina, Neo-C-acridina, Tobra-N-acridina y KanaA-N-acridina. El uso de un análogo de acridina puede aumentar la especificidad de la secuencia. Por ejemplo, la neomicina B tiene una alta afinidad por el ARN en comparación con el ADN, pero una baja especificidad de secuencia. Un análogo de la acridina, la neo-5-acridina, tiene una mayor afinidad por el elemento de respuesta Rev (RRE) del VIH. En algunas realizaciones, el análogo de guanidina (el guanidinoglucósido) de un ligando de aminoglucósido está anclado a un agente silenciador de ARN. En un guanidinoglucósido, el grupo amino del aminoácido se intercambia por un grupo guanidina. La unión de un análogo de guanidina puede mejorar la permeabilidad celular de un agente silenciador de ARN. Un ligando anclado puede ser un péptido, un peptoide o un peptidomimético de poliarginina que puede mejorar la captación celular de un agente oligonucleotídico.

Algunos ejemplos de ligandos están acoplados, ya sea directa o indirectamente, a través de un anclaje intermedio, a un vehículo conjugado con un ligando. En determinadas realizaciones, el acoplamiento ocurre mediante un enlace covalente. En determinadas realizaciones, el ligando está unido al vehículo mediante un anclaje intermedio. En determinadas realizaciones, un ligando altera la distribución, la orientación o la vida útil de un agente silenciador de ARN en el que está incorporado. En determinadas realizaciones, un ligando proporciona una afinidad mejorada por una diana seleccionada, p. ej., una molécula, una célula o un tipo de célula, un compartimento,

p. ej., un compartimento celular u orgánico, un tejido, un órgano o una región del cuerpo, como, p. ej., en comparación con una especie que carece de dicho ligando.

Los ejemplos de ligandos pueden mejorar las propiedades de transporte, hibridación y especificidad y también pueden mejorar la resistencia a las nucleasas del agente silenciador de
5 ARN natural o modificado resultante, o una molécula polimérica que comprende cualquier combinación de monómeros descritos en el presente documento y/o ribonucleótidos naturales o modificados. Los ligandos en general pueden incluir modificadores terapéuticos, p. ej., para mejorar la captación; compuestos de diagnóstico o grupos indicadores, p. ej., para monitorear la distribución; agentes reticulantes; fracciones que confieren resistencia a las nucleasas; y
10 nucleobases naturales o inusuales. Los ejemplos generales incluyen lipófilos, lípidos, esteroides (p. ej., uvaol, hecigenina, diosgenina), terpenos (p. ej., triterpenos, p. ej., sarsasapogenina, friedelina, ácido litocólico derivado de epifriedelanol), vitaminas (p. ej., ácido fólico, vitamina A, biotina, piridoxal), carbohidratos, proteínas, agentes de unión a proteínas, moléculas dirigidas a integrinas, policationicos, péptidos, poliaminas e miméticos de péptidos. Los ligandos pueden
15 incluir una sustancia natural (p. ej., albúmina sérica humana [HSA], lipoproteína de baja densidad [LDL] o globulina); carbohidrato (p. ej., un dextrano, pululano, quitina, quitosano, inulina, ciclodextrina o ácido hialurónico); aminoácido o un lípido. Un ligando también puede ser una molécula recombinante o sintética, tal como un polímero sintético, p. ej., un poliaminoácido sintético. Algunos ejemplos de poliaminoácidos que incluyen ácido poliamino
20 son polilisina (PLL), poli (ácido L-aspartico), poli (ácido L-glutámico), copolímero de estireno-anhídrido de ácido maleico, copolímero de poli(L-láctido-co-glicolizado), copolímero de divinil éter-anhídrido maleico, copolímero de N-(2-hidroxipropil)metacrilamida (HMPA), polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), poliuretano, poli(ácido 2-etilacrílico), polímeros de N-isopropilacrilamida o polifosfazina. Algunos ejemplos de poliaminas incluyen
25 las siguientes: polietilenimina, polilisina (PLL), espermina, espermidina, poliamina, pseudopéptido-poliamina, poliamina peptidomimética, poliamina dendrímica, arginina, amidina, protamina, lípido catiónico, porfirina catiónica, sal cuaternaria de una poliamina o un péptido alfa helicoidal.

Los ligandos también pueden incluir grupos diana, p. ej., un agente diana de célula o tejido, p.
30 ej., una lectina, glicoproteína, lípido o proteína, p. ej., un anticuerpo, que se une a un tipo de célula específico, como una célula renal. Un grupo diana puede ser una tirotropina, melanotropina, lectina, glicoproteína, proteína tensioactiva A, carbohidrato de mucina, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina (GalNAc) o derivados de la misma, N-acetil-glucosamina, manosa multivalente, fucosa multivalente, poliaminoácidos glicosilados,
35 galactosa multivalente, transferrina, bisfosfonato, poliglutamato, poliaspartato, un lípido,

colesterol, un esteroide, ácido biliar, folato, vitamina B12, biotina o un péptido RGD o mimético de péptido RGD. Otros ejemplos de ligandos incluyen colorantes, agentes intercalantes (p. ej., acridinas y acridinas sustituidas), reticulantes (p. ej., psoraleno, mitomicina C), porfirinas (TPPC4, texafirina, safirina), hidrocarburos aromáticos policíclicos (p. ej., fenazina, dihidrofenazina, fenantrolina, pirenos), tripéptido lis-tir-lis, aminoglucósidos, aminoglucósidos de guanidio, endonucleasas artificiales (p. ej., EDTA), moléculas lipófilas, p. ej., colesterol (y análogos tio del mismo), ácido cólico, ácido colánico, ácido litocólico, ácido adamantano acético, ácido 1-pireno butírico, dihidrotestosterona, glicerol (p. ej., ésteres [p. ej., ésteres de ácidos grasos mono, bis o tris, p. ej., ácidos grasos de C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19 o C20] y éteres de los mismos, p. ej., alquilo C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19 o C20; p. ej., 1,3-bis-O(hexadecil)glicerol, 1,3-bis-O(octaadecil)glicerol), grupo geranil oxi hexilo, hexadecilglicerol, borneol, mentol, 1,3-propanodiol, grupo heptadecilo, ácido palmítico, ácido esteárico (p. ej., diestearato de glicerilo), ácido oleico, ácido mirístico, ácido O3-(oleoil)litocólico, ácido O3-(oleoil)colénico, dimetoxitritilo o fenoxazina) y conjugados peptídicos (p. ej., péptido antenapedia, péptido Tat), agentes alquilantes, fosfato, amino, mercapto, PEG (p. ej., PEG-40K), MPEG, [MPEG]2, poliamino, alquilo, alquilo sustituido, marcadores radiomarcados, enzimas, haptenos (p. ej. biotina), facilitadores del transporte/absorción (p. ej., aspirina, naproxeno, vitamina E, ácido fólico), ribonucleasas sintéticas (p. ej., imidazol, bisimidazol, histamina, grupos de imidazol, conjugados de acridina-imidazol, complejos Eu³⁺ de tetraazamacrociclos), dinitrofenilo, HRP o AP. En determinadas realizaciones, el ligando es GalNAc o un derivado del mismo.

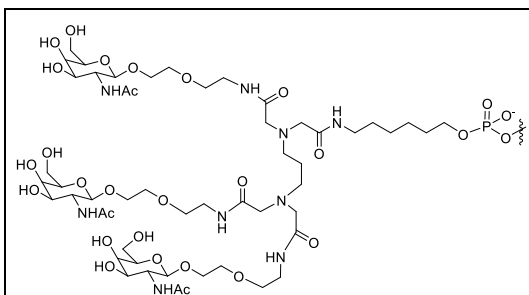
Los ligandos pueden ser proteínas, p. ej., glicoproteínas, o péptidos, p. ej., moléculas que tienen una afinidad específica por un coligando, o anticuerpos, p. ej., un anticuerpo, que se une a un tipo de célula específico, como una célula cancerosa, una célula endotelial o una célula ósea. Los ligandos también pueden incluir hormonas y receptores hormonales. También pueden incluir especies no peptídicas, como lípidos, lectinas, carbohidratos, vitaminas, cofactores, lactosa multivalente, galactosa multivalente, N-acetil-galactosamina, N-acetil-glucosamina, manosa multivalente o fucosa multivalente.

En determinadas realizaciones, la fracción funcional está unida al extremo 5'-terminal y/o al extremo 3'-terminal del agente silenciador de ARN de la descripción. En determinadas realizaciones, la fracción funcional está unida al extremo 5'-terminal y/o al extremo 3'-terminal de una cadena antisentido del agente silenciador de ARN de la descripción. En determinadas realizaciones, la fracción funcional está unida al extremo 5'-terminal y/o al extremo 3'-terminal de una cadena sentido del agente silenciador de ARN de la descripción. En determinadas realizaciones, la fracción funcional está unida al extremo 3'-terminal de una cadena sentido del

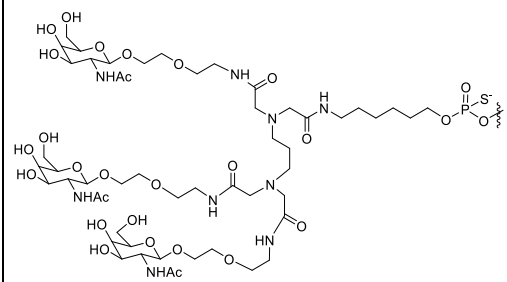
agente silenciador de ARN de la descripción.

En determinadas realizaciones, la fracción funcional está unida al agente silenciador de ARN mediante un conector. En determinadas realizaciones, la fracción funcional está unida a la cadena antisentido y/o a la cadena sentido mediante un conector. En determinadas realizaciones, la fracción funcional está unida al extremo 3'-terminal de una cadena sentido mediante un conector. En determinadas realizaciones, el conector comprende un conector divalente o trivalente. En determinadas realizaciones, el conector comprende una cadena de etilenglicol, una cadena de alquilo, un péptido, ARN, ADN, un fosfodiéster, un fosforotioato, un fosforamidato, una amida, un carbamato o una combinación de los mismos.

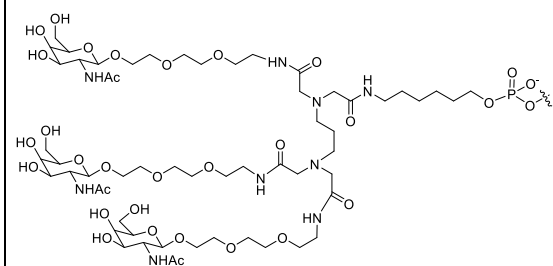
Otro ejemplo no limitante de un agente de suministro que se puede utilizar en realizaciones de la invención para suministrar un agente de ARN_{bc} de la APP de la invención a una célula, tejido y/o sujeto es un agente que comprende GalNAc que está unida a un agente de ARN_{bc} de la APP de la invención y suministra el agente de ARN_{bc} de la APP a una célula, tejido y/o sujeto. En la solicitud de PCT WO2020191183A1 y WO2023045995 (incorporada en el presente documento en su totalidad) se describen ejemplos de determinados agentes de suministro adicionales que comprenden GalNAc que se pueden usar en determinadas realizaciones de métodos y composición de la invención. Un ejemplo no limitante de un ligando dirigido a GalNAc que se puede utilizar en las composiciones y los métodos de la invención para suministrar el agente de ARN_{bc} de la APP a una célula es un grupo de ligandos diana. Algunos ejemplos de grupos de ligandos diana que se presentan en el presente documento se denominan: ligando GalNAc con enlace fosfodiéster (GLO) y ligando GalNAc con enlace fosforotioato (GLS). El término “GLX-n” puede usarse en el presente documento para indicar que el compuesto que contiene GalNAc adjunto es cualquiera de los compuestos GLS-1*, GLS-2*, GLS-3*, GLS-4*, GLS-5*, GLS-6*, GLS-7*, GLS-8*, GLS-9*, GLS-10*, GLS-11*, GLS-12*, GLS-13*, GLS-14*, GLS-15*, GLS-16*, GLO-1, GLO-2, GLO-3, GLO-4, GLO-5, GLO-6, GLO-7, GLO-8, GLO-9, GLO-10, GLO-11, GLO-12, GLO-13, GLO-14, GLO-15 y GLO-16, cuya estructura se muestra a continuación, con la ubicación de la unión del ligando dirigido a GalNAc a un agente de ARN_i de la invención en el extremo derecho de cada uno (que se muestra con “{”). Se entenderá que cualquier molécula de ARN_i y ARN_{bc} de la invención pueden estar unidas a GLS-1*, GLS-2*, GLS-3*, GLS-4*, GLS-5*, GLS-6*, GLS-7*, GLS-8*, GLS-9*, GLS-10*, GLS-11*, GLS-12*, GLS-13*, GLS-14*, GLS-15*, GLS-16*, GLO-1, GLO-2, GLO-3, GLO-4, GLO-5, GLO-6, GLO-7, GLO-8, GLO-9, GLO-10, GLO-11, GLO-12, GLO-13, GLO-14, GLO-15, y GLO-16; y las estructuras de GLO-1 a GLO-16 y GLS-1 a GLS-16 se muestran a continuación.



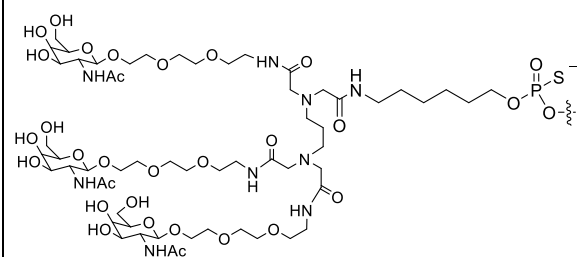
GLO-1



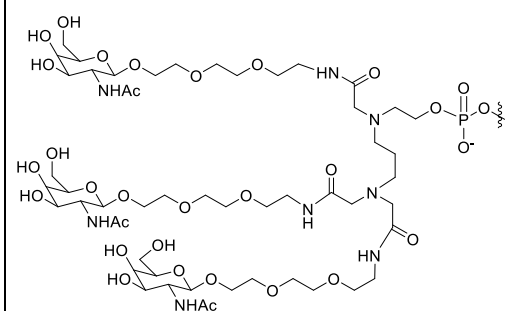
GLS-1*



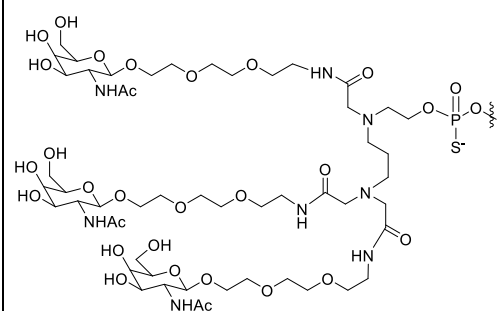
GLO-2



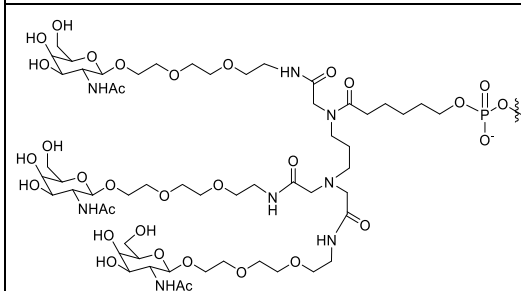
GLS-2*



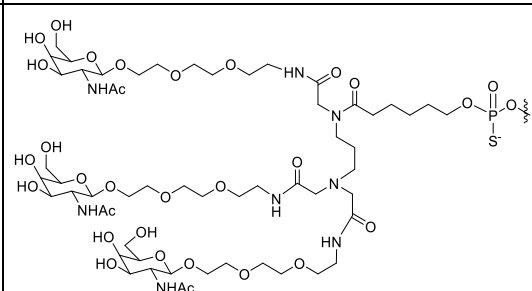
GLO-3



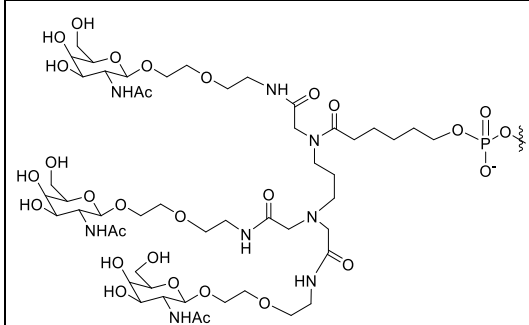
GLS-3*



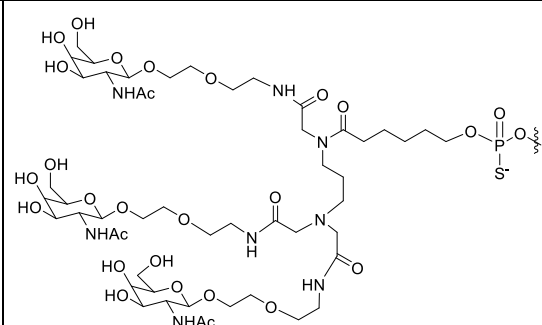
GLO-4



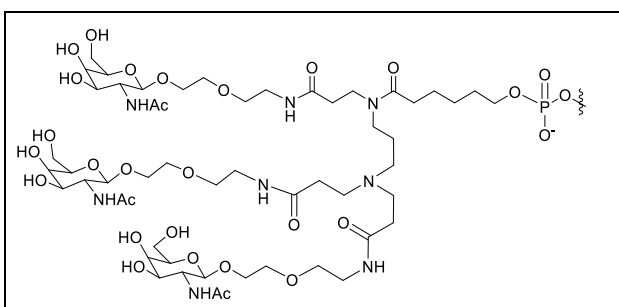
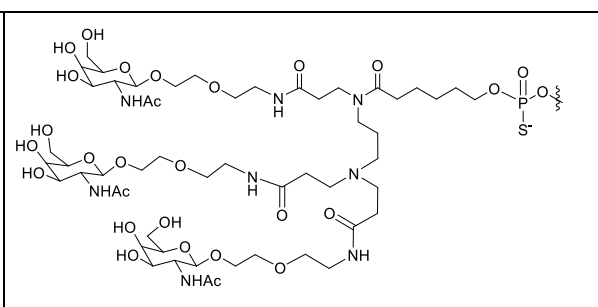
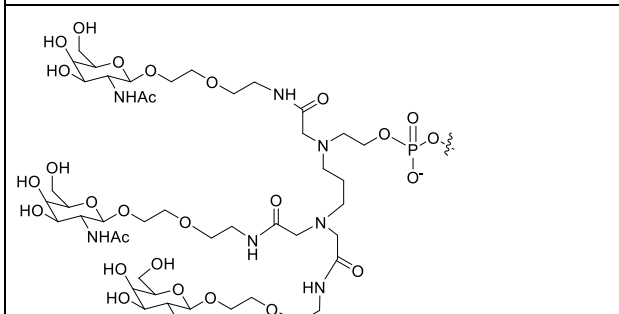
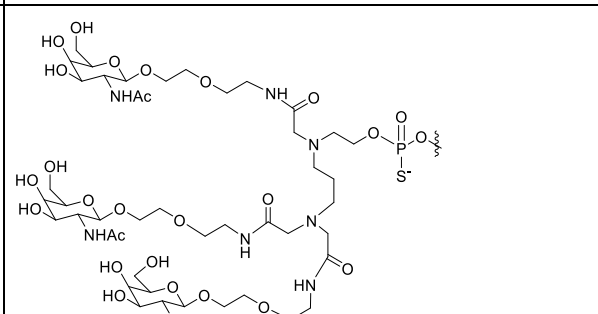
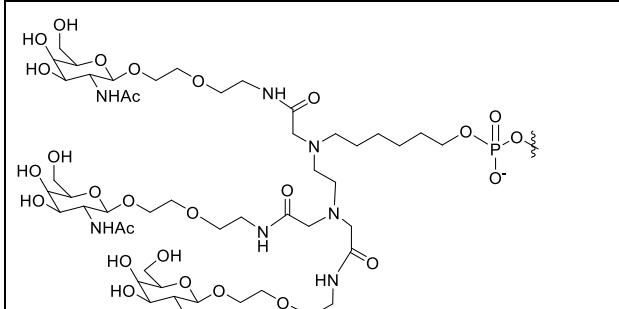
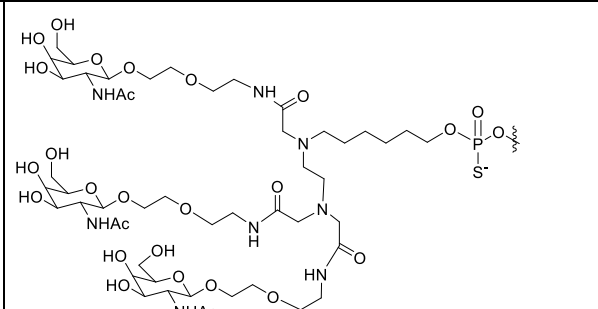
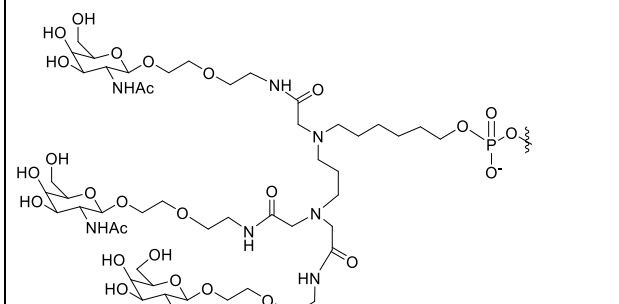
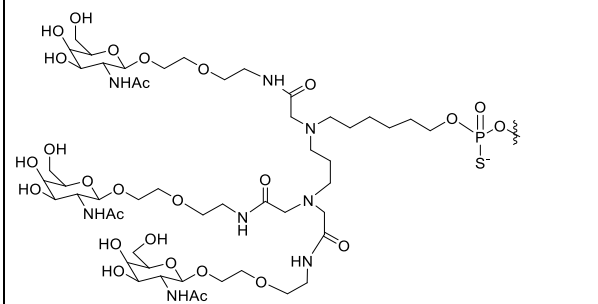
GLS-4*

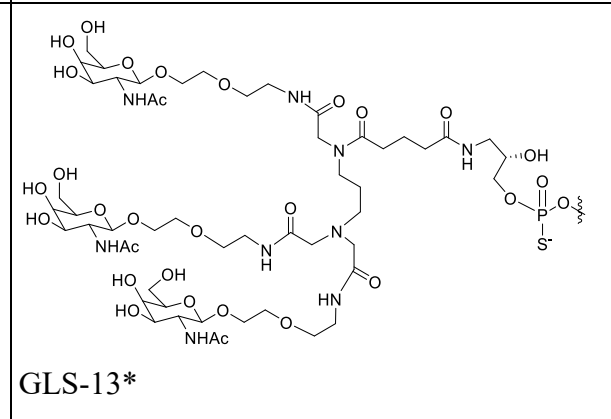
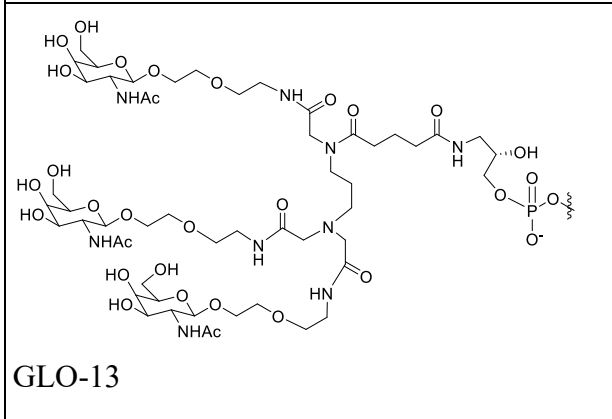
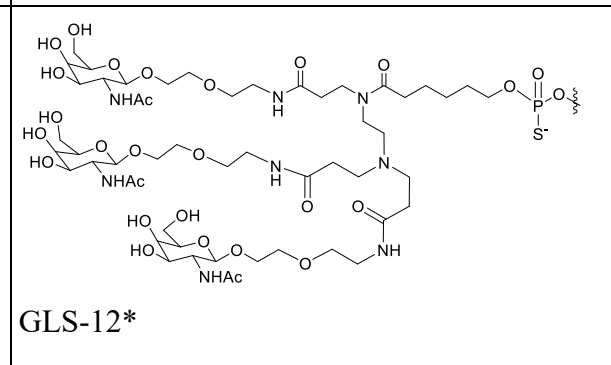
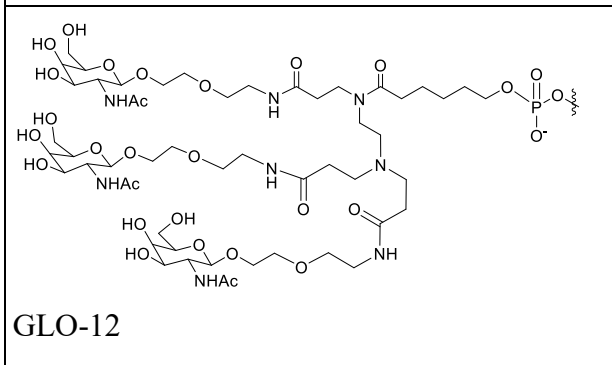
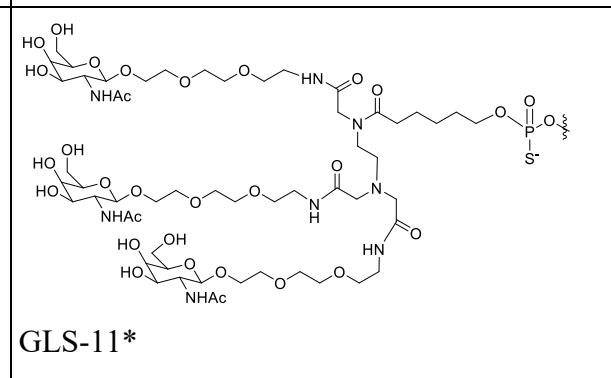
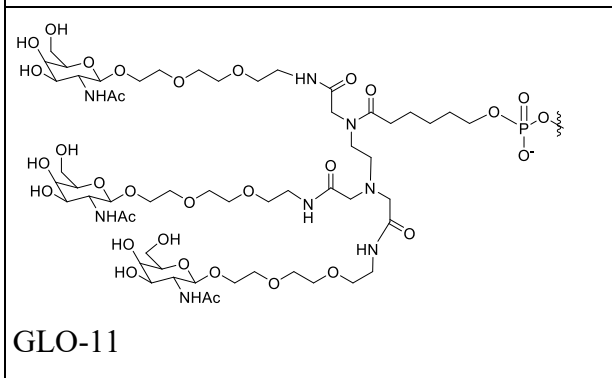
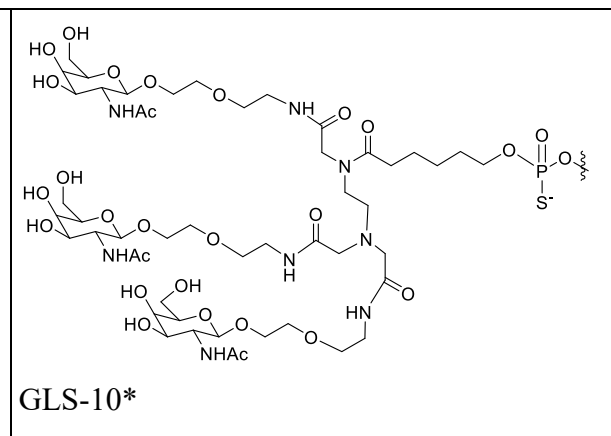
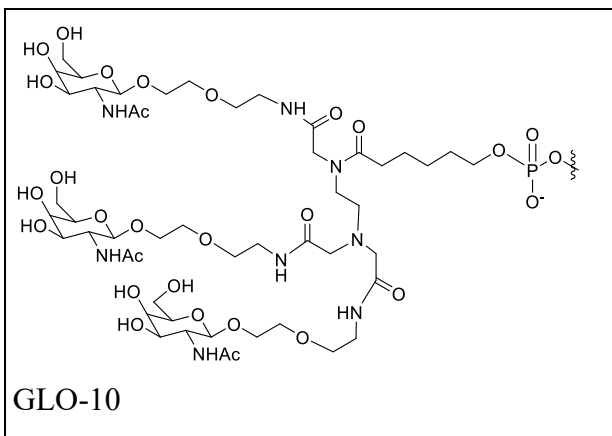


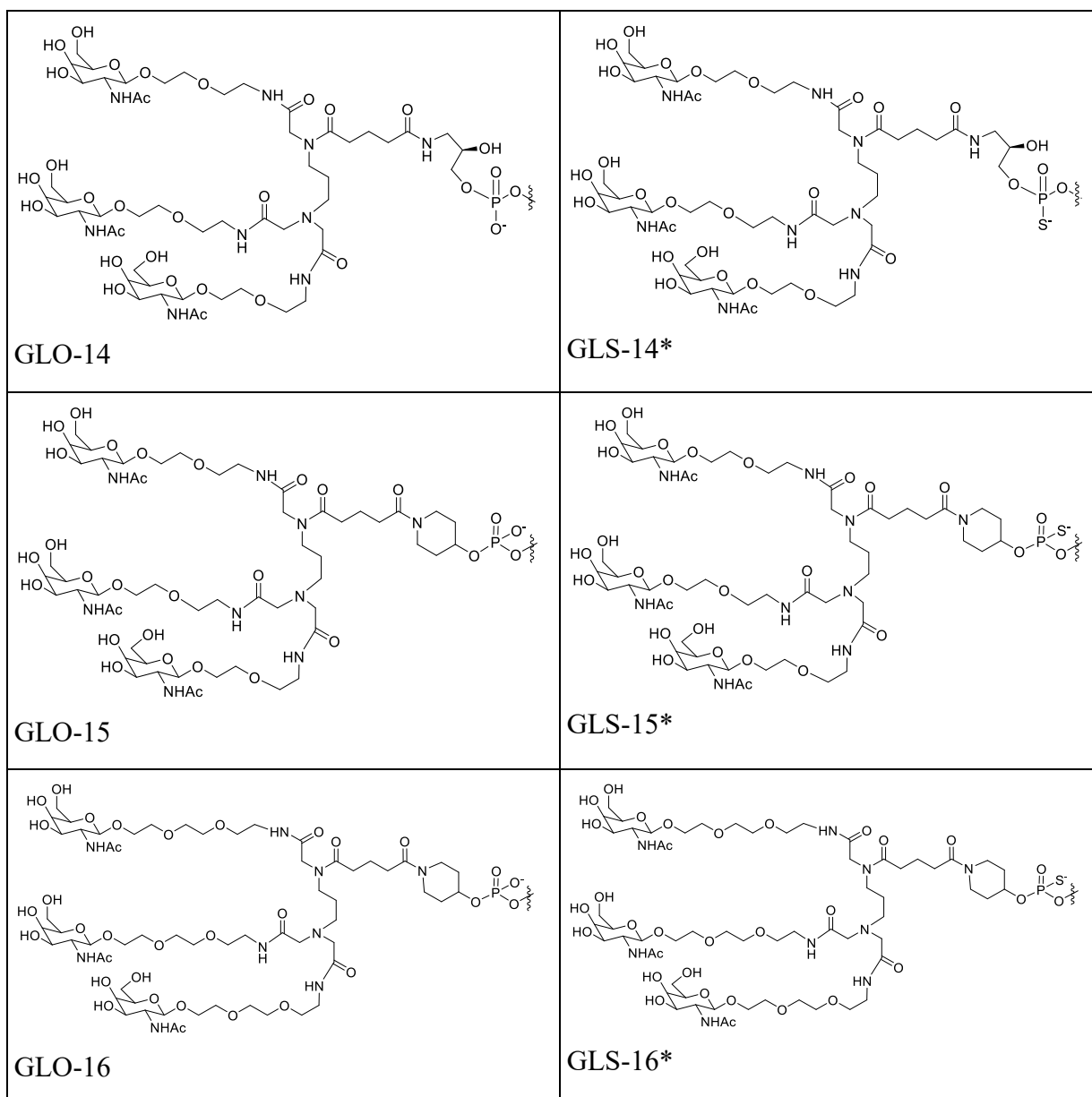
GLO-5



GLS-5*

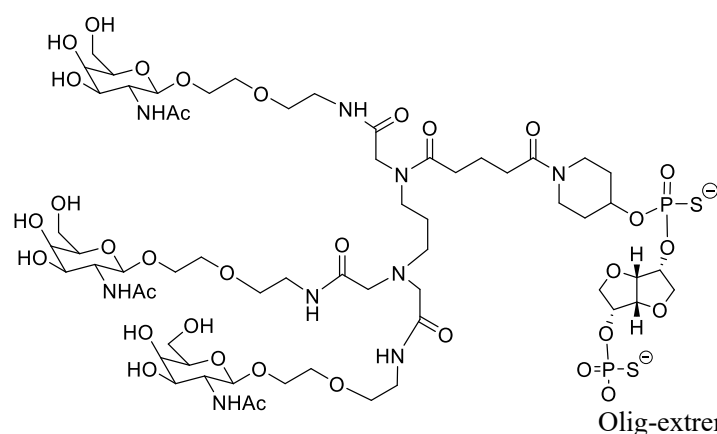
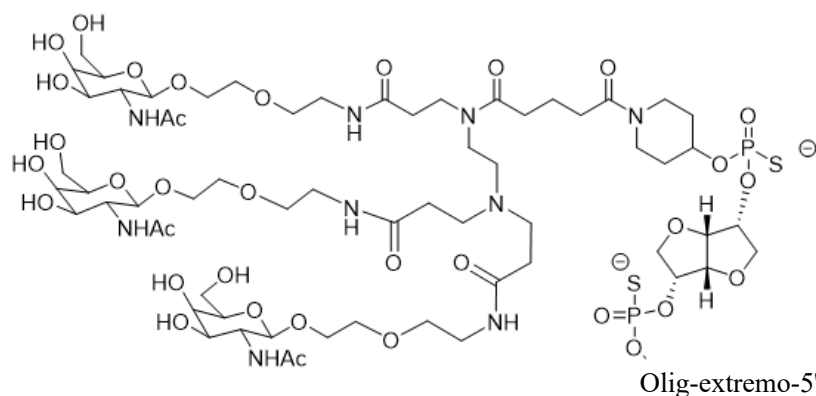
 GLO-6	 GLS-6*
 GLO-7	 GLS-7*
 GLO-8	 GLS-8*
 GLO-9	 GLS-9*





En determinadas realizaciones, los nucleótidos con isomanida mencionados anteriormente pueden conjugarse además con uno o más ligandos dirigidos a GalNAc. Algunos ejemplos específicos de nucleótidos con isomanida conjugados con un ligando dirigido a GalNAc incluyen, entre otros:

5



, en donde la frase "olig" representa independientemente una fracción de polinucleótido.

En algunas realizaciones de la invención, el suministro *in vivo* también puede realizarse mediante un sistema de suministro de beta-glucano, como los descritos en la patente de EE. UU. n.º 5 032 401 y 5 607 677 y la publicación de EE.UU. n.º 2005/0281781, que se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad. La introducción *in vitro* de un agente de ARNi de la APP en una célula también puede realizarse utilizando métodos conocidos en la técnica, como la electroporación y la lipofección. En determinadas realizaciones de los métodos de la invención, se administra un ARNbc de la APP sin un agente diana. Estos ARN pueden suministrarse como moléculas de ARN “desnudas”. Como un ejemplo no limitante, un ARNbc de la APP de la invención se puede administrar a un sujeto para tratar una enfermedad o afección asociada a la APP en el sujeto, tal como la EA, en una composición farmacéutica que comprende el agente de ARNi, pero que no incluye un agente diana, tal como un compuesto dirigido a GalNAc.

Además de ciertos medios de suministro descritos en el presente documento, se entenderá que los medios de suministro de ARNi, tales como, entre otros, los descritos en el presente documento y los utilizados en la técnica, se pueden usar junto con realizaciones de agentes de ARNi de la APP y los métodos de tratamiento descritos en el presente documento.

Los agentes de ARNbc de la APP de la invención se pueden administrar a un sujeto en una cantidad y de una manera eficaces para reducir el nivel y la actividad del polipéptido APP en una

célula y/o un sujeto. En algunas realizaciones de los métodos de la invención, uno o más agentes de ARNbc de la APP se administran a una célula y/o un sujeto para tratar una enfermedad o afección asociada con la expresión y actividad de la APP. Los métodos de la invención, en algunas realizaciones, incluyen administrar uno o más agentes de ARNbc de la APP a un sujeto que necesita dicho tratamiento para tratar una enfermedad o afección asociada con la expresión de la APP en el sujeto. Los agentes de ARNbc de la APP o los agentes polinucleotídicos antisentido de la APP de la invención se pueden administrar para reducir la expresión y/o actividad de la APP en una o más células *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*.

En algunas realizaciones de la invención, se reduce el nivel y, por lo tanto, la actividad del polipéptido APP en una célula mediante el suministro (p. ej., la introducción) de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP en una célula. Se pueden utilizar agentes y métodos diana para ayudar en el suministro de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP a un tipo de célula, subtipo de célula, órgano o región espacial específicos dentro de un sujeto y/o a una región subcelular dentro de una célula.

Un agente de ARNbc de la APP se puede administrar en ciertos métodos de la invención de forma individual o en combinación con uno o más agentes de ARNbc de la APP adicionales. En algunas realizaciones, se administran a un sujeto 2, 3, 4 o más agentes de ARNbc de la APP seleccionados independientemente.

En determinadas realizaciones de la invención, se administra un agente de ARNbc de la APP a un sujeto para tratar una enfermedad o afección asociada a la APP junto con uno o más regímenes terapéuticos adicionales para tratar la enfermedad o afección asociada a la APP. Algunos ejemplos no limitantes de regímenes terapéuticos adicionales son los siguientes: administración de uno o más agentes polinucleotídicos antisentido de la APP de la invención, administración de un agente terapéutico que no está basado en ARNbc de la APP y una modificación de la conducta.

Se puede administrar un régimen terapéutico adicional en uno o más de los siguientes momentos: antes, simultáneamente o después de la administración de un agente de ARNbc de la APP de la invención. Se entenderá que simultáneamente con como se usa en el presente documento, dentro de los cinco minutos a partir del tiempo cero, dentro de los 10 minutos a partir del tiempo cero, dentro de los 30 minutos a partir del tiempo cero, dentro de los 45 minutos a partir del tiempo cero y dentro de los 60 minutos a partir del tiempo cero, siendo “tiempo cero” el momento de la administración del agente de ARNbc de la APP de la invención al sujeto. Algunos ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos de ARNbc que no son de la APP son: inhibidores de la colinesterasa (como donepezilo, rivastigmina y galantamina), memantina, BACE1i, inmunoterapias, inhibidores de la secretasa (p. ej., inhibidores de la gamma secretasa), inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor NMDA, anticuerpos dirigidos

contra Abeta (p. ej., aducanumab), agentes dirigidos contra la proteína tau, anticuerpos antisinucleína, compuestos fumarato, agente antiinflamatorio, agente antiesteatosis, agente antiviral y/o antifibrosis u otros agentes incluidos para tratar la EA (incluida la EOFAD) y/o la CAA en un sujeto descrito en el presente documento o conocido de otro modo en la técnica.

- 5 Algunos ejemplos no limitantes de modificaciones de los hábitos son los siguientes: un régimen dietético, asesoramiento y un plan de ejercicios. Estos y otros agentes terapéuticos y modificaciones de hábitos son conocidos en la técnica y se utilizan para tratar una enfermedad o afección de la APP en un sujeto y pueden administrarse a un sujeto en combinación con la administración de uno o más agentes de ARNbc de la APP de la invención para tratar la
- 10 enfermedad o afección asociada a la APP. Un agente de ARNbc de la APP de la invención administrado a una célula o un sujeto para tratar una enfermedad o afección asociada a la APP puede actuar de manera sinérgica con uno o más agentes o actividades terapéuticas y aumentar la eficacia de uno o más agentes o actividades terapéuticas y/o aumentar la eficacia del agente de ARNbc de la APP en el tratamiento de la enfermedad o afección asociada a la APP.
- 15 Los métodos de tratamiento de la invención que incluyen la administración de un agente de ARNbc de la APP se pueden utilizar antes del inicio de una enfermedad o afección asociada a la APP y/o cuando una enfermedad o afección asociada a la APP está presente, incluso en una etapa temprana, etapa intermedia y etapa tardía de la enfermedad o afección y todos los momentos antes y después de cualquiera de estas etapas. Los métodos de la invención también pueden ser
- 20 para tratar sujetos que han sido tratados previamente por una enfermedad o afección asociada a la APP con uno o más agentes terapéuticos y/o actividades terapéuticas que no fueron eficaces, que tuvieron una eficacia mínima y/o que ya no son eficaces en el tratamiento de la enfermedad o afección asociada a la APP en el sujeto.

25 *ARNbc codificados por vectores*

- En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP puede suministrarse a una célula mediante un vector. Se pueden incluir las unidades de transcripción del agente de ARNbc de la APP en un vector de ADN o ARN. La preparación y el uso de dichos vectores que codifican transgenes para suministrar secuencias en una célula y/o un sujeto son
- 30 bien conocidos en la técnica. Los vectores se pueden utilizar en los métodos de la invención que dan como resultado la expresión transitoria de ARNbc de la APP, por ejemplo, durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más horas, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más semanas. La longitud de la expresión transitoria se puede determinar utilizando métodos de rutina basados en elementos, tales como, entre otros, la construcción de vectores específica seleccionada y la célula y/o tejido

diana. Dichos transgenes se pueden introducir como una construcción lineal, un plásmido circular o un vector viral, que puede ser un vector integrador o no integrador. El transgén también se puede construir para permitir que se herede como un plásmido extracromosómico (Gassmann, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1995) 92:1292).

- 5 Una cadena única o cadenas de un agente de ARNbc de la APP pueden transcribirse a partir de un promotor en un vector de expresión. Cuando se van a expresar dos cadenas separadas para generar, por ejemplo, un ARNbc, se pueden cointroducir dos vectores de expresión separados en una célula utilizando determinados medios, tales como transfección o infección. En determinadas realizaciones, cada cadena individual de un agente de ARNbc de la APP de la
- 10 invención puede transcribirse mediante promotores que están ambos incluidos en el mismo vector de expresión. En determinadas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP se expresa como polinucleótidos con repeticiones invertidas unidos por una secuencia polinucleotídica de enlace de modo que el agente de ARNbc de la APP tiene una estructura de tallo y bucle.
- 15 Algunos ejemplos no limitantes de vectores de expresión de ARN son plásmidos de ADN o vectores virales. Los vectores de expresión útiles en las realizaciones de la invención pueden ser compatibles con células eucariotas. En la técnica se utilizan de forma habitual vectores de expresión de células eucariotas y están disponibles a partir de una serie de fuentes comerciales. El suministro de vectores que expresan ARNbc de la APP puede ser sistémico, tal como mediante
- 20 administración intravenosa o intramuscular, mediante administración a células diana explantadas de un sujeto seguido de reintroducción en el sujeto, o mediante cualquier otro medio que permita la introducción en una célula diana deseada.

- Los sistemas de vectores virales que pueden incluirse en una realización de un método de la invención incluyen, entre otros, (a) vectores de adenovirus; (b) vectores de retrovirus, que
- 25 incluyen, entre otros, vectores lentivirales, virus de la leucemia murina de Moloney, etc.; (c) vectores de virus adenoasociados; (d) vectores del virus del herpes simple; (e) vectores de SV 40; (f) vectores del virus del polio; (g) vectores del virus del papiloma; (h) vectores del picornavirus; (i) vectores del virus de la viruela como un orthopox, por ejemplo, vectores del virus vaccinia o avipoxvirus, p. ej., viruela del canario o viruela aviar; y (j) un adenovirus
- 30 dependiente de ayuda o sin carga. Los constructos para la expresión recombinante de un agente de ARNbc de la APP pueden incluir elementos reguladores, tales como promotores, potenciadores, etc., que se pueden seleccionar para proporcionar una expresión constitutiva o regulada/inducible. Los sistemas de vectores virales y el uso de promotores y potenciadores, etc., son habituales en la técnica y se pueden utilizar junto con los métodos y las composiciones que

se describen en el presente documento.

Determinadas realizaciones de la invención incluyen el uso de vectores virales para el suministro de agentes de ARNbc de la APP a las células. En la técnica, se utilizan habitualmente numerosos sistemas de suministro basados en adenovirus para suministrar, por ejemplo, al pulmón, hígado, sistema nervioso central, a las células endoteliales y al músculo. Algunos ejemplos no limitantes de vectores virales que se pueden usar en los métodos de la invención son vectores AAV, un virus de la viruela, tal como un virus vaccinia, un virus ankara modificado (MVA), NYVAC, un avipoxvirus, tal como viruela aviar o viruela del canario.

Determinadas realizaciones de la invención incluyen métodos para el suministro de agentes de ARNbc de la APP a células utilizando un vector y dichos vectores pueden estar en un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede, pero no necesariamente, incluir una matriz de liberación lenta en la que está incrustado el vehículo de suministro de genes. En algunas realizaciones, un vector para suministrar un ARNbc de la APP se puede producir a partir de una célula recombinante, y una composición farmacéutica de la invención puede incluir una o más células que produjeron el sistema de suministro de ARNbc de la APP.

Composiciones farmacéuticas que contienen agentes de ARNbc o ARNmc de la APP

Determinadas realizaciones de la invención incluyen el uso de composiciones farmacéuticas que contienen un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica que contiene el agente de ARNbc de la APP o el agente polinucleotídico antisentido de la APP se puede usar en los métodos de la invención para reducir la expresión del gen de la APP y la actividad de la APP en una célula y es útil para tratar una enfermedad o afección asociada a la APP. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden formular en función del modo de suministro. Algunos ejemplos no limitantes de formulaciones para los modos de suministro son los siguientes: una composición formulada para la administración subcutánea, una composición formulada para la administración intratecal, una composición formulada para la administración sistémica por administración parenteral, una composición formulada para la administración intravenosa (IV), una composición formulada para la administración directa en el cerebro, etc. La administración de una composición farmacéutica de la invención para suministrar un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP a una célula se puede realizar utilizando uno o más medios, tales como: tópico (p. ej., mediante un parche transdérmico), pulmonar, (p. ej., mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso mediante nebulizador); intratraqueal, intranasal, epidérmico y transdérmico, oral o parenteral. La administración

parenteral incluye una inyección o infusión intracerebroventricular, intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; vía subdérmica, p. ej., a través de un dispositivo implantado; vía intracraneal, p. ej., mediante administración intraparenquimal, intratecal o intraventricular. Un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP también se pueden administrar directamente a un tejido diana, por ejemplo, directamente al hígado, directamente a un riñón, etc. Se entenderá que “suministrar un agente de ARNbc de la APP” o “suministrar un agente polinucleotídico antisentido de la APP” a una célula abarca suministrar un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP, respectivamente, directamente, así como expresar un agente de ARNbc de la APP en una célula a partir de un vector codificante que se suministra a una célula, o por cualquier medio adecuado con el que el agente de ARNbc de la APP o polinucleotídico antisentido de la APP esté presente en una célula. La preparación y el uso de formulaciones y medios para suministrar ARN inhibidores son bien conocidos y se usan de forma rutinaria en la técnica.

Tal como se utiliza en el presente documento, una “composición farmacéutica” comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo para la administración de un agente terapéutico. Dichos vehículos incluyen, entre otros, solución salina, solución salina amortiguada, dextrosa, agua, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos. El término excluye específicamente el medio de cultivo celular. En el caso de fármacos administrados por vía oral, los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, generalmente será estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal. A continuación, se describen con mayor detalle los agentes incluidos en las formulaciones de fármacos.

Tal como se usa en el presente documento, los términos tales como “cantidad farmacológicamente eficaz”, “cantidad terapéuticamente eficaz” y “cantidad eficaz” se refieren a la cantidad de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención para producir el resultado farmacológico, terapéutico o preventivo deseado.

Por ejemplo, si un tratamiento clínico dado se considera eficaz cuando hay al menos una reducción del 10 % en un parámetro medible asociado con una enfermedad o trastorno, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco para el tratamiento de esa enfermedad o trastorno es la cantidad necesaria para lograr al menos una reducción del 10 % en ese parámetro. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP puede reducir los niveles de polipéptidos en al menos un 10 %.

Cantidades eficaces

- 10 Los métodos de la invención, en algunos aspectos, comprenden poner en contacto una célula con un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP en una cantidad eficaz para reducir la expresión del gen de la APP en la célula que entró en contacto con estos. Determinadas realizaciones de los métodos de la invención comprenden administrar un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP a un sujeto
- 15 en una cantidad eficaz para reducir la expresión del gen de la APP y tratar una enfermedad o afección asociada a la APP en el sujeto. Una “cantidad eficaz” utilizada en términos de reducir la expresión de la APP y/o para tratar una enfermedad o afección asociada a la APP, es una cantidad necesaria o suficiente para lograr un efecto biológico deseado. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la
- 20 APP para tratar una enfermedad o afección asociada a la APP podría ser la cantidad necesaria para (i) ralentizar o detener la progresión de la enfermedad o afección; o (ii) revertir, reducir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad o afección. En algunos aspectos de la invención, una cantidad eficaz es aquella cantidad de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP que cuando se administra a un sujeto que necesita un
- 25 tratamiento para una enfermedad o afección asociada a la APP, da como resultado una respuesta terapéutica que previene y/o trata la enfermedad o afección. Según algunos aspectos de la invención, una cantidad eficaz es aquella cantidad de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención que, cuando se combina o administra conjuntamente con otro tratamiento terapéutico para una enfermedad o afección asociada a la
- 30 APP, da como resultado una respuesta terapéutica que previene y/o trata la enfermedad o afección. En algunas realizaciones de la invención, un efecto biológico de tratar a un sujeto con un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención puede ser la mejora y/o la eliminación absoluta de los síntomas resultantes de la enfermedad o afección asociada a la APP. En algunas realizaciones de la invención, un efecto

biológico es la anulación completa de la enfermedad o afección asociada al APP, como se evidencia, por ejemplo, mediante una prueba de diagnóstico que indica que el sujeto está libre de la enfermedad o afección asociada al APP. Un ejemplo no limitante de un síntoma fisiológico que puede detectarse incluye una reducción en el nivel de la APP en el hígado de un sujeto después de la administración de un agente de la invención. Se pueden utilizar medios adicionales conocidos en la técnica para evaluar el estado de una enfermedad o afección asociada a la APP para determinar un efecto de un agente y/o métodos de la invención sobre una enfermedad o afección asociada a la APP.

Por lo general, se determinará en ensayos clínicos una cantidad eficaz de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP para disminuir la actividad del polipéptido APP a un nivel para tratar una enfermedad o afección asociada a la APP, estableciendo una dosis eficaz para una población de prueba frente a una población de control en un estudio ciego. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz será aquella que dé como resultado una respuesta deseada, p. ej., una cantidad que disminuya los síntomas de una enfermedad o afección asociada a la APP en células, tejidos y/o sujetos con la enfermedad o afección. Por lo tanto, una cantidad eficaz de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP para tratar una enfermedad o afección asociada a la APP que pueda tratarse reduciendo la actividad del polipéptido APP puede ser la cantidad que, cuando se administra, disminuye el nivel de actividad del polipéptido APP en el sujeto en un nivel que es inferior que el nivel presente en la célula, tejido y/o sujeto sin la administración del agente ARNbc de la APP o agente polinucleotídico antisentido de la APP. En determinados aspectos de la invención, el nivel de actividad polipeptídica de la APP y/o expresión del gen de la APP presente en una célula, tejido y/o sujeto que no ha estado en contacto con un agente ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención ni se le ha administrado el mismo, se denomina cantidad "control". En algunas realizaciones de los métodos de la invención, una cantidad de control para un sujeto es una cantidad previa al tratamiento para el sujeto; en otras palabras, un nivel en un sujeto antes de la administración de un agente de la APP puede ser un nivel de control para ese sujeto y en comparación con un nivel actividad polipeptídica de la APP y/o expresión del gen de la APP en el sujeto después de la administración del ARNip. En el caso del tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la APP, la respuesta deseada puede ser reducir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad o afección en la célula, tejido y/o sujeto. La reducción o eliminación puede ser temporal o permanente. Se entenderá que el estado de una enfermedad o afección asociada a la APP se puede monitorear utilizando métodos para la determinación de la actividad polipeptídica de la APP, la expresión del gen de la APP, la evaluación de síntomas, las pruebas clínicas, etc. En algunos aspectos de

la invención, una respuesta deseada al tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la APP es retrasar la aparición o incluso prevenir la aparición de la enfermedad o afección.

Una cantidad eficaz de un compuesto que disminuye la actividad del polipéptido APP también se puede determinar evaluando los efectos fisiológicos de la administración de un agente ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP en una célula o sujeto, como una
5 disminución de una enfermedad o afección asociada a la APP después de la administración. Se pueden utilizar ensayos y/o un control sintomático de un sujeto para determinar la eficacia de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención, que puede administrarse en un compuesto farmacéutico de la invención, y para determinar la
10 presencia o ausencia de una respuesta al tratamiento. Un ejemplo no limitante es el de una o más pruebas conocidas en la técnica APP α , APP β y/o A β .

Algunas realizaciones de la invención incluyen métodos para determinar la eficacia de un agente de ARNbc o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención administrado a un sujeto, para tratar una enfermedad o afección asociada al APP mediante la evaluación y/o el
15 control de una o más “características fisiológicas” de la enfermedad o afección asociada al APP en el sujeto. Algunos ejemplos no limitantes de características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada a la APP son el nivel de ARNm de la APP, el nivel de proteína APP (incluidos los productos de escisión de la APP) o diferentes formas de la APP (p. ej., APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, etc.), los polipéptidos del fragmento C-terminal (CTF) de la APP (p. ej., α -CTF
20 y/o β -CTF) y/o péptidos MAPT, etc. Los medios estándar para determinar dicha característica fisiológica son conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, análisis de sangre, estudios de imágenes, exploración física, etc.

Se entenderá que la cantidad de un agente de ARNbc de la APP o agente polinucleotídico antisentido de la APP administrado a un sujeto puede modificarse en función, al menos en parte,
25 de dichas determinaciones del estado de la enfermedad y/o afección y/o características fisiológicas determinadas para un sujeto. La cantidad de un tratamiento se puede variar, por ejemplo, aumentando o disminuyendo la cantidad de un agente APP-ARNbc o agente polinucleotídico antisentido de la APP, cambiando la composición en la que se administra el agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP, respectivamente,
30 modificando la vía de administración, modificando el horario de dosificación, etcétera. La cantidad eficaz de un agente de ARNbc de la APP o agente polinucleotídico antisentido de la APP variará según la afección en particular que se esté tratando, la edad y el estado físico del sujeto que esté siendo tratado; la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concomitante (si la hay), la vía de administración específica y los factores

adicionales según el conocimiento y la experiencia del profesional de la salud. Por ejemplo, una cantidad eficaz puede depender del nivel deseado de actividad del polipéptido APP y/o de la expresión del gen de la APP que sea eficaz para tratar la enfermedad o afección asociada a la APP. Un experto en la técnica puede determinar empíricamente una cantidad eficaz de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de APP en particular de la invención para su uso en métodos de la invención sin necesidad de experimentación indebida. Combinado con los descubrimientos proporcionados en el presente documento, seleccionando entre varios agentes de ARNbc de la APP o agentes polinucleotídico antisentido de APP de la invención, y valorando los factores como la potencia, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la gravedad de los efectos secundarios adversos y la forma de administración preferida, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico eficaz que sea eficaz para tratar al sujeto en particular. Tal como se utiliza en las realizaciones de la invención, una cantidad eficaz de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención puede ser aquella cantidad que cuando entra en contacto con una célula da como resultado un efecto biológico deseado en la célula.

Se reconocerá que el silenciamiento del gen de la APP puede determinarse en cualquier célula que exprese el gen de la APP, ya sea constitutivamente o mediante ingeniería genómica, y mediante cualquier ensayo apropiado. En algunas realizaciones de la invención, la expresión del gen de la APP se reduce en al menos un 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % mediante la administración de un agente de ARNbc de la APP de la invención. En algunas realizaciones de la invención, la expresión del gen de la APP se reduce entre un 5 % y un 10 %, un 5 % y un 25 %, un 10 % y un 50 %, un 10 % y un 75 %, un 25 % y un 75 %, un 25 % y un 100 % o un 50 % y un 100 % mediante la administración de un agente de ARNbc de la APP de la invención.

Dosis

Los agentes de ARNbc de la APP y los agentes polinucleotídico antisentido de APP se administran en composiciones farmacéuticas en dosis suficientes para inhibir la expresión del gen de la APP. En determinadas realizaciones de la invención, una dosis del agente de ARNbc de la APP o agente polinucleotídico antisentido de la APP está en un intervalo de 0,01 a 200,0 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, generalmente en el intervalo de 1 a 50 mg por kilogramo de peso corporal, 5 a 40 mg/kg de peso corporal, 10 a 30 mg/kg de peso corporal, 1 a 20 mg/kg de peso corporal, 1 a 10 mg/kg de peso corporal, 4 a 15 mg/kg de peso

corporal por día, inclusive. Por ejemplo, el agente de ARNbc de la APP o agente polinucleotídico antisentido de la APP puede administrarse en una cantidad que es de aproximadamente 0,01 mg/kg, 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 1,1 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,3 mg/kg, 1,4 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,6 mg/kg, 1,7 mg/kg, 1,8 mg/kg, 1,9 mg/kg, 2 mg/kg, 2,1 mg/kg, 2,2 mg/kg, 2,3 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,5 mg/kg, 2,6 mg/kg, 2,7 mg/kg, 2,8 mg/kg, 2,9 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,1 mg/kg, 3,2 mg/kg, 3,3 mg/kg, 3,4 mg/kg, 3,5 mg/kg, 3,6 mg/kg, 3,7 mg/kg, 3,8 mg/kg, 3,9 mg/kg, 4 mg/kg, 4,1 mg/kg, 4,2 mg/kg, 4,3 mg/kg, 4,4 mg/kg, 4,5 mg/kg, 4,6 mg/kg, 4,7 mg/kg, 4,8 mg/kg, 4,9 mg/kg, 5 mg/kg, 5,1 mg/kg, 5,2 mg/kg, 5,3 mg/kg/kg, 5,4 mg/kg, 5,5 mg/kg, 5,6 mg/kg, 5,7 mg/kg, 5,8 mg/kg, 5,9 mg/kg, 6 mg/kg, 6,1 mg/kg, 6,2 mg/kg, 6,3 mg/kg, 6,4 mg/kg, 6,5 mg/kg, 6,6 mg/kg, 6,7 mg/kg, 6,8 mg/kg, 6,9 mg/kg, 7 mg/kg, 7,1 mg/kg, 7,2 mg/kg, 7,3 mg/kg, 7,4 mg/kg, 7,5 mg/kg, 7,6 mg/kg, 7,7 mg/kg, 7,8 mg/kg, 7,9 mg/kg, 8 mg/kg, 8,1 mg/kg, 8,2 mg/kg, 8,3 mg/kg, 8,4 mg/kg, 8,5 mg/kg, 8,6 mg/kg, 8,7 mg/kg, 8,8 mg/kg, 8,9 mg/kg, 9 mg/kg, 9,1 mg/kg, 9,2 mg/kg, 9,3 mg/kg, 9,4 mg/kg, 9,5 mg/kg, 9,6 mg/kg, 9,7 mg/kg, 9,8 mg/kg, 9,9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg, 25 mg/kg, 26 mg/kg, 27 mg/kg, 28 mg/kg, 29 mg/kg, 30 mg/kg, 31 mg/kg, 32 mg/kg, 33 mg/kg, 34 mg/kg, 35 mg/kg, 36 mg/kg, 37 mg/kg, 38 mg/kg, 39 mg/kg, 40 mg/kg, 41 mg/kg, 42 mg/kg, 43 mg/kg, 44 mg/kg, 45 mg/kg, 46 mg/kg, 47 mg/kg, 48 mg/kg, 49 mg/kg, hasta 50 mg/kg de peso corporal por dosis única.

Se pueden considerar diferentes factores en la determinación de la dosificación y el momento del suministro de un agente de ARNbc de la APP de la invención. La cantidad absoluta de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP suministrado dependerá de una variedad de factores que incluyen un tratamiento concomitante, el número de dosis y los parámetros individuales del sujeto que incluyen la edad, el estado físico, el tamaño y el peso. Estos son factores bien conocidos por los expertos en la técnica y pueden abordarse con experimentación de rutina solamente. En algunas realizaciones, se puede usar una dosis máxima, es decir, la dosis segura más alta de acuerdo con el buen juicio médico.

Los métodos de la invención pueden incluir, en algunas realizaciones, administrar a un sujeto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más dosis de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP. En algunos casos, un compuesto farmacéutico (p. ej., que comprende un agente de ARNbc de la APP o que comprende un agente polinucleotídico antisentido de la APP) se puede administrar a un sujeto al menos diariamente, cada dos días, semanalmente, cada dos semanas, mensualmente, etc. Las dosis pueden administrarse una vez al día o más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más veces en un período de 24 horas. Una composición farmacéutica de la invención se puede administrar una vez al día, o el agente de ARNbc de la APP o el agente

polinucleotídico antisentido de la APP se puede administrar como dos, tres o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día o incluso usando una infusión o administración continua a través de una formulación de liberación controlada. En algunas realizaciones de los métodos de la invención, una composición farmacéutica de la invención se administra a un sujeto una o más veces al día, una o más veces a la semana, una o más veces al mes o una o más veces al año.

Los métodos de la invención, en algunos aspectos, incluyen la administración de un compuesto farmacéutico solo, en combinación con uno o más agentes de ARNbc de la APP o agentes polinucleotídicos antisentido de la APP distintos y/o en combinación con otras terapias farmacológicas o regímenes o actividades de tratamiento que se administran a sujetos con una enfermedad o afección asociada a la APP. Los compuestos farmacéuticos pueden administrarse como parte de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas utilizadas en los métodos de la invención pueden ser estériles y contener una cantidad de un agente de ARNbc de la APP o agente polinucleotídico antisentido de la APP que reducirá la actividad de un polipéptido APP a un nivel suficiente para producir la respuesta deseada en una unidad de peso o volumen adecuada para la administración a un sujeto. Una dosis de una composición farmacéutica que incluye un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP administrada a un sujeto para reducir la actividad de la proteína APP se puede elegir según diferentes parámetros, en particular según el modo de administración utilizado y el estado del sujeto. Otros factores incluyen el período de tratamiento deseado. En caso de que la respuesta en un sujeto sea insuficiente con las dosis iniciales administradas, se pueden emplear dosis más altas (o dosis eficazmente más altas por una vía de administración diferente, más localizada) en la medida que lo permita la tolerancia del paciente.

Tratamiento

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos “enfermedad asociada a la APP”, “enfermedades y afecciones asociadas a la APP” y “enfermedades y afecciones causadas y/o moduladas por la APP” tienen por objeto incluir cualquier enfermedad asociada con la proteína APP o con el gen que la codifica. Estas enfermedades pueden ser causadas, por ejemplo, por una sobreproducción de la proteína APP, por una mutación del gen de la APP, por una escisión anormal de la proteína APP, por una interacción anormal entre la APP y otras proteínas u otras sustancias endógenas o exógenas. Las enfermedades asociadas a la APP a modo de ejemplo incluyen, entre otras:

angiopatía amiloidea cerebral (CAA), síndrome de Down (SD) y enfermedad de Alzheimer (EA), incluyendo CAA hereditaria, enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano (EOFAD o

eFAD), EA de inicio tardío (LOAD), así como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad espinocerebelosa, enfermedad priónica, enfermedad de Lafora, accidente cerebrovascular u otras enfermedades o anomalías neurodegenerativas relacionadas con la APP.

- 5 La CAA hereditaria (hCAA) es una proteinopatía vascular, para la cual la hipótesis terapéutica amiloidea es relativamente sencilla y clínicamente comprobable. Es una enfermedad devastadora y poco frecuente para la que no existe tratamiento. Existen biomarcadores químicos y de imágenes para la validación clínica del tratamiento de hCAA mediado por ARNi anti-APP.

- 10 Un tipo particular de hCAA contemplado para el tratamiento mediante los agentes de ARNi de la presente descripción es la APP-hCAA de tipo holandés, que tiene una población de pacientes estimada en cientos, ubicados principalmente en los Países Bajos y Australia Occidental. Entre las enfermedades asociadas a la APP, la hCAA es única por ser puramente vascular: en la CAA, las fibrillas amiloides se depositan en arteriolas y capilares del parénquima del SNC y leptomeninges, lo que conduce a un deterioro cognitivo debido a isquemia cerebral y
- 15 microhemorragias en sujetos que padecen CAA. La CAA está presente en más del 80 % de todos los sujetos con EA (el 25 % de los sujetos con EA tienen CAA de moderada a grave) y la incidencia de CAA aumenta con la edad del sujeto, con una incidencia de aproximadamente el 50 % en ancianos mayores de 70 años.

Las siguientes son ejemplos de manifestaciones de CAA hereditaria:

- 20 - Amiloidea beta: CAA esporádica, HCHWA-EOFAD de tipo holandés e italiano, LOAD, trisomía 21
- ABri: demencia familiar británica
- ADan: demencia familiar danesa
- Cistatina C: HCHWA-tipo islandés (HCHWA-hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis)
- 25 - Gelsolin: amiloidosis familiar tipo finlandés
- Proteína priónica: enfermedad priónica
- Transtiretina: amiloidosis sistémica hereditaria

Como se señaló anteriormente, la A β -hCAA (también conocida como APP-hCAA) es una enfermedad que provoca demencia de progresión rápida asociada con hemorragia intracerebral.

- 30 Las indicaciones conocidas de CAA incluyen la APP-hCAA y la CAA esporádica. Otras posibles indicaciones de la CAA incluyen: CAA asociada con EOFAD (PSEN1; APP; PSEN2); CAA asociada con el síndrome de Down; y CAA asociada con la enfermedad de Alzheimer de

aparición tardía (cuya prevalencia es común, como se señaló anteriormente).

En el caso de la indicación para APP-hCAA, no se conoce la prevalencia de APP-hCAA; sin embargo, la APP-hCAA pura es menos común que la EOFAD (se ha informado de hCAA de tipo holandés [que implica una mutación APP E693Q] en varios cientos de individuos). Por lo general, los síntomas de APP-hCAA aparecen entre los 35 y 45 años de edad y la APP-hCAA generalmente progresa a un ACV grave en un plazo de 2 a 5 años, lo que da como resultado una edad pico de muerte por ACV a los 55 años.

La CAA esporádica como indicación presenta una prevalencia relativamente alta: es la causa común de hemorragia intracerebral (HIC) lobular en ancianos. También es una enfermedad de progresión rápida: 86 (36 %) de 316 pacientes desarrollaron HIC recurrente durante un tiempo de seguimiento medio de 5 años (Van Etten *et al.* 2016 Neurology). En un estudio se observó que la incidencia acumulada de demencia en la CAA esporádica fue del 14 % al año y del 73 % a los 5 años (Xiong *et al.* 2017 J Cerebr Blood Flow Metab). La CAA esporádica también se superpone ampliamente con la EA, ya que se ha identificado que la CAA avanzada está presente en aproximadamente el 25 % de los cerebros con EA; sin embargo, menos del 50 % de los casos de CAA en realidad cumplen los criterios patológicos de la EA.

En determinados aspectos de la invención, se puede administrar a un sujeto un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención en uno o más de los siguientes momentos que puede ser antes o después del diagnóstico de una enfermedad o afección asociada a la APP. En algunos aspectos de la invención, un sujeto corre el riesgo de tener o desarrollar una enfermedad o afección asociada a la APP. Un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección asociada a la APP es aquel que tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o afección asociada a la APP, en comparación con un riesgo de control de desarrollar la enfermedad o afección asociada a la APP. En algunas realizaciones de la invención, un nivel de riesgo puede ser estadísticamente significativo en comparación con un nivel de riesgo de control. Un sujeto en riesgo puede incluir, por ejemplo, un sujeto que es o será un sujeto que tiene una enfermedad preexistente y/o una anomalía genética que lo hace más susceptible a desarrollar una enfermedad o afección asociada a la APP que un sujeto de control sin la enfermedad preexistente o la anomalía genética; un sujeto que tiene antecedentes médicos familiares y/o personales de la enfermedad o afección asociada a la APP; y un sujeto que ha sido tratado previamente por una enfermedad o afección asociada a la APP. Se entenderá que una enfermedad preexistente y/o una anomalía genética que hace al sujeto más susceptible a desarrollar una enfermedad o afección asociada a la APP, puede ser una enfermedad o anomalía genética que, cuando está presente, ha sido previamente identificada como que tiene

una relación correlativa con una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad o afección asociada a la APP.

Se entenderá que un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP puede administrarse a un sujeto en función de las condiciones médicas de cada sujeto. Por ejemplo, la atención médica proporcionada a un sujeto puede evaluar un nivel de la APP medido en una muestra obtenida de un sujeto y determinar que es deseable reducir el nivel de la APP del sujeto, mediante la administración de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención. En este ejemplo, el nivel de la APP puede considerarse una característica fisiológica de una afección asociada a la APP, incluso si al sujeto no se le diagnostica una enfermedad asociada a la APP como la que se describe en el presente documento. Un proveedor de atención médica puede controlar los cambios en el nivel de la APP del sujeto, como una medida de la eficacia del agente de ARNbc de la APP administrado o del agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención. En un ejemplo no limitante, se puede obtener una muestra biológica, como una muestra de sangre o tejido de un sujeto, y determinar un nivel de la APP en la muestra del sujeto. Se administra al sujeto un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP y se obtiene una muestra de sangre del sujeto después de la administración y se determina el nivel de la APP utilizando la muestra y los resultados se comparan con los resultados determinados en la muestra previa a la administración (anterior) del sujeto. Una reducción en el nivel de la APP del sujeto en la muestra posterior en comparación con el nivel previo a la administración indica la eficacia del agente de ARNbc de la APP o del agente polinucleotídico antisentido de la APP administrado para reducir el nivel de A β en el sujeto.

Determinadas realizaciones de los métodos de la invención incluyen ajustar un tratamiento que incluye administrar un agente de ARNbc o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención a un sujeto basándose al menos en parte en la evaluación de un cambio en una o más de las características fisiológicas del sujeto de la enfermedad o afección asociada a la APP resultante del tratamiento. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la invención, se puede determinar un efecto de un agente de ARNbc o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención administrado a un sujeto y usarse para ayudar a ajustar una cantidad de un agente de ARNbc o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención administrado posteriormente al sujeto. En un ejemplo no limitante, se administra a un sujeto un agente de ARNbc o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención, se determina el nivel de la APP del sujeto después de la administración y, basándose al menos en parte en el nivel determinado, se determina que una mayor cantidad del agente de ARNbc o agente polinucleotídico antisentido de la APP es deseable para aumentar el efecto fisiológico del agente

administrado, por ejemplo para reducir o reducir aún más el nivel de APP del sujeto. En otro ejemplo no limitante, se administra a un sujeto un agente de ARNbc o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención, se determina el nivel de APP del sujeto después de la administración y, basándose al menos en parte en el nivel determinado, se determina que es deseable administrar al sujeto una cantidad menor del agente de ARNbc o del agente polinucleotídico antisentido de la APP.

Por lo tanto, algunas realizaciones de la invención incluyen evaluar un cambio en una o más características fisiológicas resultantes de un tratamiento previo de un sujeto para ajustar una cantidad de un agente de ARNbc o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención administrado posteriormente al sujeto. Algunas realizaciones de los métodos de la invención incluyen 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más determinaciones de una característica fisiológica de una enfermedad o afección asociada a la APP para evaluar y/o monitorear la eficacia de un agente de ARNbc de la APP administrado o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención, y opcionalmente usar las determinaciones para ajustar uno o más de lo siguiente: la dosis, el régimen de administración y/o la frecuencia de administración de un agente de ARNbc o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención para tratar una enfermedad o afección asociada a la APP en un sujeto. En algunas realizaciones de los métodos de la invención, un resultado deseado de administrar una cantidad eficaz de un agente de ARNbc o un agente polinucleotídico antisentido de APP de la invención a un sujeto es una reducción del nivel de ARNm de la APP del sujeto, el nivel de proteína APP (incluidos los productos de escisión de APP) en el sujeto, o diversas formas de APP (p. ej., APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, etc.), los polipéptidos del fragmento C-terminal (CTF) de la APP (p. ej., α -CTF y/o β -CTF) y/o péptidos MAPT, etc., en comparación con un nivel previo determinado para el sujeto, o con un nivel de control.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “tratado” o “que trata” cuando se usan con respecto a una enfermedad o afección asociada a la APP pueden referirse a un tratamiento profiláctico que disminuye la probabilidad de que un sujeto desarrolle la enfermedad o afección asociada a la APP y también pueden referirse a un tratamiento después de que el sujeto haya desarrollado una enfermedad o afección asociada a la APP con el fin de eliminar o reducir el nivel de la enfermedad o afección asociada a la APP, evitar que la enfermedad o afección asociada a la APP se convierta en avanzada (p. ej., más grave) y/o ralentizar la progresión de la enfermedad o afección asociada a la APP en un sujeto en comparación con un sujeto que no recibe el tratamiento para reducir la actividad en el sujeto del polipéptido APP.

Se pueden utilizar determinadas realizaciones de agentes, composiciones y métodos de la

invención para inhibir la expresión del gen de la APP. Tal como se usa en el presente documento en referencia a la expresión un gen de la APP, los términos "inhibir", "silenciar", "reducir", "regular negativamente" e "inactivar" significan que la expresión del gen de la APP, medida a través de uno o más de entre: el nivel de ARN transcrito a partir del gen, el nivel de actividad de la APP expresada y el nivel de polipéptido, proteína o subunidad proteica de la APP traducida a partir del ARNm en una célula, grupo de células, tejido, órgano o sujeto en el que se transcribe el gen de la APP, se reduce cuando la célula, grupo de células, tejido, órgano o sujeto se pone en contacto con (p. ej., se trata con) un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención, en comparación con un nivel de control de ARN transcrito del gen de la APP, un nivel de actividad de la APP expresada o un nivel de la APP traducida a partir del ARNm, respectivamente. En algunas realizaciones, un nivel de control es un nivel en una célula, un tejido, un órgano o un sujeto que no se ha puesto en contacto con (p. ej., tratado con) el agente de ARNbc de la APP o el agente polinucleotídico antisentido de la APP.

15 *Métodos de administración*

Hay una variedad de vías de administración de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP disponibles para su uso en los métodos de la invención. El modo de administración particular seleccionado dependerá, al menos en parte, de la afección particular que se esté tratando y de la dosis requerida para la eficacia terapéutica. Los métodos de esta invención, en términos generales, se pueden practicar utilizando cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, es decir, cualquier modo que produzca niveles eficaces de tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la APP sin causar efectos adversos clínicamente inaceptables. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP se puede administrar por vía oral, enteral, mucosal, subcutánea y/o parenteral. El término "parenteral" incluye inyecciones o técnicas de infusión subcutáneas, intravenosas, intratecales, intramusculares, intraperitoneales e intraesternales. Otras vías incluyen, entre otras, la nasal (p. ej., a través de una sonda gastronasal), la dérmica, la vaginal, la rectal, la sublingual y la inhalación. Las vías de administración de la invención pueden incluir la intratecal, la intraventricular o la intracraneal. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP puede colocarse dentro de una matriz de liberación lenta y administrarse mediante la colocación de la matriz en el sujeto. En algunos aspectos de la invención, un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP se puede administrar a una célula sujeto utilizando nanopartículas recubiertas con un agente de

administración que se dirige a una célula u organela específica. En la técnica, se conocen diversos medios, métodos y agentes de administración. En otras partes del presente documento, se proporcionan además ejemplos no limitantes de métodos de suministro y agentes de suministro. En algunos aspectos de la invención, el término “suministrar” en referencia a un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP puede significar la administración a una célula o un sujeto de una o más secuencias “desnudas” de agente de ARNbc de la APP o de agente polinucleotídico antisentido de la APP y, en determinados aspectos de la invención, “suministrar” significa la administración a una célula o un sujeto mediante medios de transfección, administrando una célula que comprende un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP a un sujeto, administrando un vector que codifica un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP en una célula y/o un sujeto, etc. La administración de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP mediante un medio de transfección puede incluir la administración de un vector a una célula y/o un sujeto.

En algunos métodos de la invención, se pueden administrar uno o más agentes de ARNbc de la APP o agentes polinucleotídicos antisentido de la APP en formulaciones, que se pueden administrar en soluciones farmacéuticamente aceptables, que pueden contener rutinariamente concentraciones farmacéuticamente aceptables de sal, soluciones amortiguadoras, conservantes, vehículos compatibles, adyuvantes y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. En algunas realizaciones de la invención, un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP se puede formular con otro agente terapéutico para una administración simultánea. Según los métodos de la invención, un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP se puede administrar en una composición farmacéutica. En general, una composición farmacéutica comprende un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP y, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos por los expertos con conocimientos en la técnica. Tal como se utiliza en el presente documento, un vehículo farmacéuticamente aceptable se refiere a un material no tóxico que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica de los ingredientes activos, p. ej., la capacidad del agente de ARNbc de la APP o del agente polinucleotídico antisentido de la APP para inhibir la expresión del gen de la APP en una célula o un sujeto. Se conocen en la técnica numerosos métodos para administrar y suministrar agentes de ARNbc o agentes polinucleotídicos antisentido de la APP para uso terapéutico y pueden utilizarse en los métodos de la invención.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes, rellenos, sales, soluciones amortiguadoras, estabilizadores, solubilizantes y otros materiales que son bien conocidos en la

técnica. En la patente de EE. UU. n.º 5 211 657, se describen algunos ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y otros son conocidos por los expertos en la técnica. Estas preparaciones pueden contener, con frecuencia, sal, agentes amortiguadores, conservantes, vehículos compatibles y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Cuando se utilizan en medicina, las sales deben ser farmacéuticamente aceptables, pero se pueden utilizar sales que no son farmacéuticamente aceptables, según corresponda, para preparar sales farmacéuticamente aceptables a partir de las mismas y no quedan excluidas del alcance de la invención. Dichas sales farmacológica y farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, aquellas preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, cítrico, fórmico, malónico, succínico y similares. Además, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, como sales de sodio, potasio o calcio.

Algunas realizaciones de los métodos de la invención incluyen administrar uno o más agentes de ARNbc de la APP o agentes polinucleotídicos antisentido de la APP directamente a un tejido.

En algunas realizaciones, el tejido al que se administra el compuesto es un tejido en el que la enfermedad o afección asociada al APP está presente o es probable que se desarrolle, y algunos ejemplos no limitantes de estos son el corazón. La administración directa al tejido puede lograrse mediante inyección directa u otros medios. Muchos compuestos suministrados por vía oral viajan naturalmente hacia el hígado y los riñones, o a través de estos, y algunas realizaciones de los métodos de tratamiento de la invención incluyen la administración oral de uno o más agentes de ARNbc de la APP a un sujeto. Los agentes de ARNbc de la APP o los agentes polinucleotídicos antisentido de la APP, ya sea solos o junto con otros agentes terapéuticos, pueden administrarse una vez o, alternativamente, pueden administrarse en una pluralidad de administraciones. Si se administra varias veces, el agente de ARNbc de la APP o el agente polinucleotídico antisentido de la APP se puede administrar por vías diferentes. Por ejemplo, aunque no pretende ser limitante, una primera (o varias primeras) administraciones pueden realizarse por vía subcutánea y una o más administraciones adicionales pueden ser administraciones orales y/o sistémicas.

Para las realizaciones de la invención en las que es deseable administrar un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP sistémicamente, el agente de ARNbc de la APP o el agente polinucleotídico antisentido de la APP se puede formular para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones inyectables pueden presentarse en forma de unidosis, por ejemplo, en ampollas, o en envases multidosis, con o sin un conservante agregado. Las formulaciones de agentes de ARNbc de la APP (también denominadas composiciones farmacéuticas) pueden ser suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos,

y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes.

Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Entre los ejemplos de disolventes no acuosos se encuentran el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales, como el aceite de oliva, y los ésteres orgánicos inyectables, como el oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluidos medios salinos y amortiguados. Los vehículos para administración parenteral incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, lactato de Ringer o aceites fijos. Los vehículos para administración intravenosa incluyen repositorios de líquidos y nutrientes, reponedores de electrolitos (como los basados en solución de Ringer con dextrosa) y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos, como antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y gases inertes, y similares. Se obtendrán dosis más bajas con otras formas de administración, como la intravenosa. En caso de que la respuesta en un sujeto sea insuficiente con las dosis iniciales administradas, se pueden emplear dosis más altas (o dosis eficazmente más altas por una vía de administración diferente, más localizada) en la medida que lo permita la tolerancia del paciente. Se pueden utilizar varias dosis al día, según sea necesario, para lograr niveles sistémicos o locales adecuados de uno o más agentes de ARNbc de la APP o agentes polinucleotídicos antisentido de la APP y para lograr una reducción adecuada en la actividad de la APP.

En otras realizaciones más, los métodos de la invención incluyen el uso de un vehículo de suministro, tal como una micropartícula, nanopartícula o implante biocompatible adecuado para implantación en un receptor, por ejemplo, un sujeto. Algunos ejemplos de implantes bioerosionables que pueden ser útiles de acuerdo con este método se describen en la publicación de PCT n.º WO95/24929 (incorporada al presente documento como referencia), que describe una matriz polimérica biocompatible y biodegradable que contiene una macromolécula biológica.

Se pueden utilizar matrices poliméricas no biodegradables y biodegradables en los métodos de la invención para suministrar uno o más agentes de ARNbc de la APP o agentes polinucleotídicos antisentido de la APP a un sujeto. En algunas realizaciones, una matriz puede ser biodegradable. Los polímeros de matriz pueden ser polímeros naturales o sintéticos. Se puede seleccionar un polímero en función del período durante el cual se desea la liberación, generalmente en el rango de unas pocas horas a un año o más. Por lo general, se puede utilizar una liberación durante un período que oscila entre unas pocas horas y tres a doce meses. El polímero está opcionalmente en forma de un hidrogel que puede absorber hasta aproximadamente el 90 % de su peso en agua

y, además, está opcionalmente reticulado con iones multivalentes u otros polímeros.

En general, los agentes de ARNbc de la APP o los agentes polinucleotídicos antisentido de la APP se pueden suministrar en algunas realizaciones de la invención utilizando el implante bioerosionable por difusión o por degradación de la matriz polimérica. Algunos ejemplos de polímeros sintéticos para dicho uso son bien conocidos en la materia. Se pueden utilizar polímeros biodegradables y polímeros no biodegradables para el suministro de agentes de ARNbc de la APP o agentes polinucleotídicos antisentido de la APP utilizando métodos conocidos en la técnica. También se pueden utilizar polímeros bioadhesivos, como hidrogeles bioerosionables (véase H. S. Sawhney, C. P. Pathak y J. A. Hubell en *Macromolecules*, 1993, 26, 581-587, cuyas enseñanzas se incorporan al presente documento como referencia) para suministrar agentes de ARNbc de la APP o agentes polinucleotídicos antisentido de la APP para tratar una enfermedad o afección asociada a la APP. Otros sistemas de suministro adecuados pueden incluir sistemas de liberación dependiente de tiempo, liberación retardada o liberación sostenida. Dichos sistemas pueden evitar administraciones repetidas de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP, lo que incrementa la comodidad para el sujeto y el profesional de la salud. Hay muchos tipos de sistemas de liberación disponibles y conocidos por los expertos en la materia. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.º 5 075 109; 4 452 775; 4 675 189; 5 736 152; 3 854 480; 5 133 974 y 5 407 686 (la enseñanza de cada una de los cuales se incorpora como referencia al presente documento). Además, se pueden utilizar sistemas de suministro mediante *hardware* que utilizan bombas, algunos de los cuales están adaptados para su implantación.

El uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo puede ser adecuado para el tratamiento profiláctico de sujetos y para sujetos susceptibles de desarrollar una enfermedad o afección asociada al APP recurrente. Tal como se utiliza en el presente documento, el suministro a largo plazo significa que el implante se construye y dispone para suministrar una concentración terapéutica de un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP durante al menos hasta 10 días, 20 días, 30 días, 60 días, 90 días, seis meses, un año o más. Los implantes de liberación sostenida a largo plazo son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen algunos de los sistemas de liberación descritos anteriormente.

Se pueden preparar formulaciones terapéuticas de agentes de ARNbc de la APP o agentes polinucleotídicos antisentido de la APP para su almacenamiento mezclando la molécula o el compuesto que tenga el grado de pureza deseado con vehículos, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables opcionales (Remington's Pharmaceutical Sciences 21.^a edición, [2006]), en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas. Los vehículos, excipientes

o estabilizadores aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas e incluyen tampones como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabeno, como metil- o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, como polivinilpirrolidona; aminoácidos como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluidos glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes como EDTA; azúcares como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de proteína-Zn); y/o tensioactivos no iónicos como TWEEN.[®], PLURONICS[®] o polietilenglicol (PEG).

15 *Células, sujetos y controles*

Los métodos de la invención se pueden usar junto con células, tejidos, órganos y/o sujetos. En algunos aspectos de la invención, un sujeto es un mamífero humano o vertebrado que incluye, entre otros, un perro, un gato, un caballo, una vaca, una cabra, un ratón, una rata y un primate, por ejemplo, un mono. Por lo tanto, la invención se puede utilizar para tratar enfermedades o afecciones asociadas al APP en sujetos humanos y no humanos. En algunos aspectos de la invención, un sujeto puede ser un animal de granja, un animal de zoológico, un animal domesticado o un animal no domesticado y los métodos de la invención se pueden utilizar en regímenes de prevención y tratamiento veterinario. En algunas realizaciones de la invención, el sujeto es un ser humano y los métodos de la invención se pueden utilizar en regímenes de prevención y tratamiento en humanos.

Algunos ejemplos no limitantes de sujetos a los que se puede aplicar la presente invención son sujetos con un diagnóstico confirmado, un diagnóstico presuntivo o un riesgo a tener una enfermedad o afección asociada con la expresión y/o actividad de la APP superior a la deseable, también denominados “niveles elevados de expresión de la APP”. Algunos ejemplos no limitantes de enfermedades y afecciones asociadas con niveles de expresión y/o actividad de la APP más elevados de lo deseable se describen en otra parte del presente documento. Los métodos de la invención se pueden aplicar a un sujeto que, en el momento del tratamiento, ha sido diagnosticado de la enfermedad o afección asociada con una expresión y/o actividad de la APP superior a la deseable, o a un sujeto que se considera que es susceptible de tener o desarrollar

una enfermedad o afección asociada con una expresión y/o actividad de la APP superior a la deseable. En algunos aspectos de la invención, una enfermedad o afección asociada con un nivel de expresión y/o actividad de la APP superior al deseable es una enfermedad o afección aguda, y en determinados aspectos de la invención, una enfermedad o afección asociada con un nivel de expresión y/o actividad de la APP superior al deseable es una enfermedad o afección crónica.

En un ejemplo no limitante, un agente de ARNbc de la APP de la invención se administra a un sujeto diagnosticado con, con sospecha de o en riesgo de presentar EA, que es una enfermedad en la que es deseable reducir la expresión de la APP. Los métodos de la invención pueden aplicarse al sujeto que, en el momento del tratamiento, ha sido diagnosticado con la enfermedad o afección, o a un sujeto que se considera que está en riesgo de tener o desarrollar la enfermedad o afección.

En otro ejemplo no limitante, un agente de ARNbc de la APP de la invención se administra a un sujeto diagnosticado con, con sospecha de o en riesgo de presentar EA, que es una enfermedad en la que es deseable reducir la expresión de la APP. Los métodos de la invención pueden aplicarse al sujeto que, en el momento del tratamiento, ha sido diagnosticado con la enfermedad o afección, o a un sujeto que se considera que está en riesgo de tener o desarrollar la enfermedad o afección.

Una célula a la que se pueden aplicar los métodos de la invención incluye células que son células *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo*. Las células pueden estar en un sujeto, en un cultivo y/o en una suspensión, o en cualquier otro estado o condición adecuada. Una célula a la que se puede aplicar un método de la invención puede ser una célula hepática, un hepatocito, una célula del cerebro, célula de la médula espinal, una célula cardíaca, una célula pancreática, una célula cardiovascular, una célula renal u otro tipo de célula de vertebrado, incluidas células de mamífero humano y no humano. En determinados aspectos de la invención, una célula a la que se pueden aplicar los métodos de la invención es una célula sana y normal que no se conoce como una célula enferma. En determinadas realizaciones de la invención, una célula a la que se aplican los métodos y composiciones de la invención a una célula hepática, un hepatocito, una célula del cerebro, una célula de la médula espinal, una célula cardíaca, una célula pancreática, una célula cardiovascular y/o una célula renal. En determinados aspectos de la invención, una célula control es una célula normal, pero se entenderá que una célula que tiene una enfermedad o afección también puede servir como célula control en circunstancias particulares, por ejemplo, para comparar los resultados en una célula tratada que tiene una enfermedad o afección frente a una célula no tratada que tiene la enfermedad o afección, etc.

Se puede determinar un nivel de actividad polipeptídica de la APP y compararlo con el nivel de

control de la actividad polipeptídica de la APP, de acuerdo con los métodos de la invención. Un control puede ser un valor predeterminado, que puede tomar diversas formas. Puede ser un valor de corte único, como una mediana o una media. Se puede establecer en función de grupos comparativos, como en grupos que tienen niveles normales del polipéptido APP y/o de actividad polipeptídica de la APP y grupos que tienen niveles aumentados del polipéptido APP y/o de actividad polipeptídica APP. Otro ejemplo no limitante de grupos comparativos pueden ser grupos que tienen uno o más síntomas o un diagnóstico de una enfermedad o afección asociada a la APP; grupos que no tienen uno o más síntomas o un diagnóstico de la enfermedad o afección; grupos de sujetos a los que se ha administrado un tratamiento con ARNip de la invención; grupos de sujetos a los que no se ha administrado un tratamiento con ARNip de la invención. Por lo general, un control puede constar de individuos normales aparentemente sanos en un grupo etario apropiado o células por lo demás sanas. Se entenderá que los controles de acuerdo con la invención pueden ser, además de valores predeterminados, muestras de materiales probados en paralelo con los materiales experimentales. Algunos ejemplos incluyen muestras de poblaciones control o muestras control generadas a través de la fabricación para ser evaluadas en paralelo con las muestras experimentales. En algunas realizaciones de la invención, un control puede incluir una célula o sujeto que no ha estado en contacto o ha sido tratado con un agente de ARNbc de la APP de la invención y, en tales casos, un nivel de control de polipéptido APP y/o actividad del polipéptido APP se puede comparar con un nivel del polipéptido APP y/o una actividad de polipéptido APP en una célula o sujeto que ha estado en contacto con un agente de ARNbc de la APP o agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención.

En algunas realizaciones de la invención, un nivel de polipéptido APP determinado para un sujeto puede servir como nivel de control con el cual se compara un nivel de polipéptido APP determinado para el mismo sujeto en un momento diferente. En un ejemplo no limitante, se determina un nivel de APP en una muestra biológica obtenida de un sujeto al que no se ha administrado el tratamiento con la APP de la invención. En algunas realizaciones, la muestra biológica es una muestra de tejido. El nivel de polipéptido APP determinado en la muestra obtenida del sujeto puede servir como valor de referencia o de control para el sujeto. Después de una o más administraciones de un agente de ARNbc de la APP al sujeto en un método de tratamiento de la invención, se pueden obtener una o más muestras de tejido adicionales del sujeto y el nivel de polipéptido APP en la muestra o muestras posteriores se puede comparar con el control/valor de referencia para el sujeto. Dichas comparaciones se pueden utilizar para evaluar el inicio, la progresión o la regresión de una enfermedad o afección asociada a la APP. Por ejemplo, un nivel de polipéptido APP en la muestra de referencia obtenida del sujeto que es mayor que un nivel obtenido del mismo sujeto después de que se le haya administrado un agente

de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención indica una regresión de la enfermedad o afección asociada a la APP e indica la eficacia del agente de ARNbc de la APP de la invención administrado para el tratamiento de la enfermedad o afección asociada a la APP.

- 5 En algunos aspectos de la invención, los valores de uno o más de un nivel de polipéptido APP y/o actividad de polipéptido APP determinado para un sujeto pueden servir como valores de control para una comparación posterior de los niveles de polipéptido APP y/o actividad de la APP, en ese mismo sujeto, permitiendo así la evaluación de cambios a partir de una actividad de polipéptido APP “de referencia” en un sujeto. Por lo tanto, un nivel inicial del polipéptido APP
10 y/o un nivel de actividad polipeptídica de la APP pueden estar presentes y/o determinarse en un sujeto y los métodos y compuestos de la invención pueden usarse para disminuir el nivel del polipéptido APP y/o la actividad polipeptídica de la APP, el nivel inicial sirve como nivel de control para ese sujeto.

- Utilizando los métodos de la invención, pueden administrarse los agentes de ARNbc de la APP y/o agentes polinucleotídicos antisentido de la APP de la invención a un sujeto. La eficacia de la
15 administración y el tratamiento de la invención se puede evaluar cuando un nivel de polipéptido APP en una muestra de tejido obtenida de un sujeto disminuye en al menos 0,5 %, 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más en comparación con un nivel previo a la administración de polipéptido APP en una muestra de tejido obtenida del sujeto
20 en un punto de tiempo anterior, o en comparación con un nivel control no contactado, por ejemplo, un nivel de polipéptido APP en una muestra de tejido control. Se entenderá que un nivel de polipéptido APP y un nivel de actividad del polipéptido APP se correlacionan con un nivel de expresión del gen de la APP. Determinadas realizaciones de los métodos de la invención comprenden administrar un ARNbc de la APP y/o un agente antisentido de la APP de la
25 invención a un sujeto en una cantidad eficaz para inhibir la expresión del gen de la APP y, de ese modo, reducir un nivel de polipéptido APP y reducir un nivel de actividad del polipéptido APP en el sujeto.

- Algunas realizaciones de la invención incluyen determinar la presencia, ausencia y/o una cantidad (también denominada en el presente documento como un nivel) de polipéptido APP en
30 una o más muestras biológicas obtenidas de uno o más sujetos. La determinación se puede utilizar para evaluar la eficacia de un método de tratamiento de la invención. Por ejemplo, los métodos y las composiciones de la invención se pueden utilizar para determinar un nivel de polipéptido APP en una muestra biológica obtenida de un sujeto previamente tratado con la administración de un agente de ARNbc de la APP y/o un agente antisentido de la APP de la

invención. Un nivel de polipéptido APP determinado en una muestra de tejido obtenida del sujeto tratado que es inferior en al menos un 0,5 %, 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más en comparación con un nivel previo al tratamiento de polipéptido APP determinado para el sujeto, o en comparación con un nivel de muestra biológica de control que no tuvo contacto, indica un nivel de eficacia del tratamiento administrado al sujeto.

En algunas realizaciones de la invención, una característica fisiológica de una enfermedad o afección asociada a la APP determinada para un sujeto puede ser una determinación de control con la cual se compara una determinación de la característica fisiológica en el mismo sujeto en un momento diferente. En un ejemplo no limitante, una característica fisiológica, como el nivel de ARNm de APP, el nivel de proteína APP (incluidos los productos de escisión de la APP) en el sujeto, o diversas formas de la APP (p. ej., APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, etc.), los polipéptidos del fragmento C-terminal (CTF) de la APP (p. ej., α -CTF y/o β -CTF) y/o péptidos MAPT en el plasma o la muestra de tejido se determina en una muestra biológica, tal como una muestra de tejido, obtenida de un sujeto al que no se le ha administrado un tratamiento de APP de la invención. El nivel de ARNm de la APP (y/u otra característica fisiológica de una enfermedad o afección de la APP) determinada en la muestra obtenida del sujeto puede servir como valor de referencia o de control para el sujeto. Después de una o más administraciones de un agente de ARNbc de la APP al sujeto en un método de tratamiento de la invención, se pueden obtener una o más muestras de tejido adicionales del sujeto y el nivel de ARNm de la APP y/o nivel de proteína APP (incluidos los productos de escisión) en la muestra o muestras posteriores se comparan con el nivel de control/de referencia y/o la relación, respectivamente, para el sujeto. Dichas comparaciones se pueden utilizar para evaluar el inicio, la progresión o la regresión de una enfermedad o afección asociada a la APP. Por ejemplo, el nivel de ARNm de la APP en la muestra de referencia obtenida del sujeto que es mayor que el nivel de la APP determinado en una muestra obtenida del mismo sujeto después de que se le haya administrado un agente de ARNbc de la APP o un agente polinucleotídico antisentido de la APP de la invención indica la regresión de la enfermedad o afección asociada a la APP e indica la eficacia del agente de ARNbc de la APP de la invención administrado para el tratamiento de la enfermedad o afección asociada a la APP.

En algunos aspectos de la invención, los valores de una o más características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada a la APP determinadas para un sujeto pueden servir como valores de control para una comparación posterior de las características fisiológicas en ese mismo sujeto, permitiendo así la evaluación de cambios a partir de una característica fisiológica “de referencia” en un sujeto. Por lo tanto, una característica fisiológica inicial puede estar presente y/o determinarse en un sujeto y los métodos y compuestos de la invención pueden usarse para

disminuir el nivel de polipéptido APP y/o la actividad del polipéptido APP en el sujeto, y la determinación de la característica fisiológica inicial sirve como control para ese sujeto.

Utilizando los métodos de la invención, los agentes de ARNbc de la APP y/o agentes polinucleotídicos antisentido de la APP de la invención pueden administrarse a un sujeto en una cantidad eficaz para tratar una enfermedad o afección de la APP. Se pueden evaluar la eficacia de la administración y el tratamiento de la invención determinando un cambio en una o más características fisiológicas de la enfermedad o afección de la APP. En un ejemplo no limitante, un nivel de ARNm de la APP en una muestra de tejido obtenida de un sujeto disminuye al menos un 0,5 %, 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más en comparación con un nivel de ARNm de la APP previo a la administración en una muestra de tejido obtenida del sujeto en un momento anterior o en comparación con un nivel de control sin contacto, por ejemplo, un nivel de ARNm de la APP en una muestra de tejido de control. Se entenderá que el nivel de ARNm de la APP, el nivel de proteína APP (incluidos los productos de escisión de la APP) en el sujeto, o diversas formas de la APP (p. ej., APP α , APP β , A β , A β 40 y/o A β 42, etc.), los polipéptidos del fragmento C-terminal (CTF) de la APP (p. ej., α -CTF y/o β -CTF) y/o péptidos MAPT en el plasma o la muestra de tejidose correlacionan cada uno con un nivel de expresión del gen APP. Determinadas realizaciones de los métodos de la invención comprenden administrar un ARNbc de la APP y/o un agente antisentido de la APP de la invención a un sujeto en una cantidad eficaz para inhibir la expresión del gen de la APP y, por lo tanto, reducir el nivel del ARNm de la APP, el nivel de proteína APP (incluidos los productos de escisión de la APP) en el sujeto, o de otro modo influir positivamente en una característica fisiológica de una enfermedad o afección asociada a la APP en el sujeto.

Algunas realizaciones de la invención incluyen determinar la presencia, ausencia y/o un cambio en una característica fisiológica de una enfermedad o afección asociada a la APP usando métodos, como, entre otros: (1) evaluar una o más muestras biológicas obtenidas de uno o más sujetos para determinar la característica fisiológica; (2) obtener imágenes de un sujeto (por ejemplo, entre otros, obtener una imagen hepática); y (3) o realizar examen físico del sujeto. La determinación se puede utilizar para evaluar la eficacia de un método de tratamiento de la invención.

Kits

También están dentro del alcance de la invención los kits que comprenden uno o más agentes de ARNbc de la APP y/o agentes polinucleotídicos antisentido de la APP y las instrucciones para su uso en los métodos de la invención. Los kits de la invención pueden incluir uno o más agente

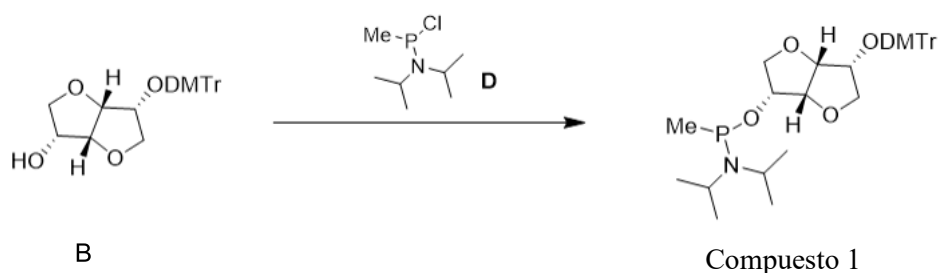
de ARNbc de la APP, polinucleótido sentido de la APP y un agente polinucleotídico antisentido de la APP que se pueden utilizar para tratar una enfermedad o afección asociada a la APP. Los kits que contienen uno o más agentes de ARNbc de la APP, agentes polinucleotídicos sentido de la APP y agentes polinucleotídicos antisentido de la APP pueden prepararse para su uso en métodos de tratamiento de la invención. Los componentes de los kits de la invención se pueden envasar en medio acuoso o de forma liofilizada. Un kit de la invención puede comprender un vehículo compartimentado para recibir en estrecho confinamiento en su interior uno o más medios contenedores o serie de medios contenedores, tales como tubos de ensayo, viales, matraces, frascos, jeringas o similares. Un primer medio contenedor o serie de medios contenedores puede contener uno o más compuestos, como un agente de ARNbc de la APP y/o un agente polinucleotídico sentido o antisentido de la APP. Un segundo medio contenedor o series de medios contenedores pueden contener un agente diana, un agente de marcado, un agente de suministro, etc. que pueden incluirse como una parte de un agente de ARNbc de la APP y/o un polinucleótido antisentido de la APP que se administrará en una realización de un método de tratamiento de la invención.

Un kit de la invención también puede incluir instrucciones. Las instrucciones generalmente estarán por escrito y proporcionarán orientación para llevar a cabo un tratamiento incorporado en el kit y para tomar una determinación basada en ese tratamiento.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar casos específicos de la práctica de la presente invención y no pretenden limitar su alcance. Como será evidente para un experto en la técnica, la presente invención encontrará aplicación en una variedad de composiciones y métodos.

Ejemplos

Ejemplo 1. Compuesto de fosforamidita 1

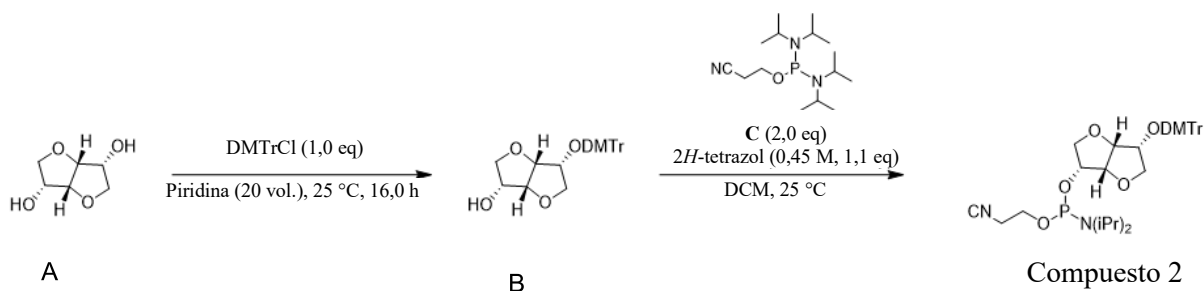


Se agregaron el compuesto D (607 mg, 3,34 mmol, 3,0 eq) y DIEA (432 mg, 3,34 mmol, 582 μ l, 3,0 eq) a una solución del compuesto B (500 mg, 1,11 mmol, 1,0 eq) en DCM (5,0 ml) en una

atmósfera de N₂ a 0-5 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. El análisis por LC-MS mostró que el compuesto B se había consumido por completo y se detectaron varios picos nuevos y ~70,9 % del compuesto deseado. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta -20 °C y se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (5,0 ml) a baja temperatura (0-5 °C), se extrajo con DCM (5,0 ml x 2), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado a baja temperatura (0-5 °C)/salmuera = 1:1 (5,0 ml/5,0 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el residuo (~5 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Al₂O₃ alcalino, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 5/1, Et₃N al 0,1 %) para obtener el compuesto 1 (280 mg, 471 μmol, rendimiento 42,3 %) que se obtuvo como un sólido de color blanco.

RMN ¹H: EC10615-49-P1N (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,44 (br d, J=7,63 Hz, 2 H), 7,31 (br t, J=7,94 Hz, 6 H), 7,18 - 7,26 (m, 1 H), 6,89 (brd, J=8,00 Hz, 4 H), 4,08 - 4,13 (m, 1 H), 3,95 - 4,03 (m, 1 H), 3,84 - 3,93 (m, 1 H), 3,77 - 3,83 (m, 1 H), 3,74 (s, 6 H), 3,43 - 3,53 (m, 3 H), 3,38 (br d, J=6,75 Hz, 1 H), 2,94 - 3,04 (m, 1 H), 2,70 - 2,85 (m, 1 H), 1,09 - 1,15 (m, 12 H), 1,07 (br s, 3 H).

Ejemplo 2. Compuesto de fosforamidita 2



Se agregó DMTrCl (232 g, 684 mmol, 1,0 eq) en piridina (400 ml) a la solución del compuesto de isomannida A (100 g, 684 mmol, 1,0 eq) en piridina (600 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El análisis por LC-MS mostró que el compuesto A se había consumido por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua (500 ml), se extrajo con DCM (500 ml x 2), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 100/1 a 50/1, Et₃N al 0,1 %) para obtener el compuesto B (150 g, rendimiento: 48,9 %) como un sólido de color amarillo.

RMN ¹H: EC4783-404-P1B1_C (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,46 (br d, J=7,63 Hz, 2 H) 7,28 - 7,37 (m, 6 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 6,90 (br d, J=7,88 Hz, 4 H) 4,70 (d, J=6,50 Hz, 1 H) 3,99 - 4,09 (m, 6 H) 3,88 - 3,96 (m, 2 H) 3,83 (br dd, J=7,82, 6,94 Hz, 1 H) 3,74 (s, 6 H) 3,41 (br t,

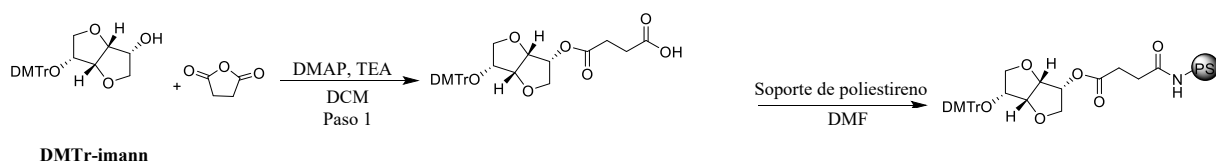
J=8,13 Hz, 1 H) 3,05 (t, J=8,44 Hz, 1 H) 2,85 (br t, J=7,50 Hz, 1 H).

Se agregó gota a gota 2H-tetrazol (0,45 M, 436 ml, 1,1 eq) a una solución del compuesto B (80,0 g, 178 mmol, 1,0 eq) en DCM (800 ml) a 25 °C en una atmósfera de N₂; luego, se agregó gota a gota el compuesto C (80,6 g, 267 mmol, 85,0 mL, 1,5 eq) en DCM (200 ml) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1,0 hora. El análisis por LC-MS mostró que el compuesto B se había consumido por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta -20 °C y se vertió en NaHCO₃ (500 ml) saturado y en hielo, se extrajo con DCM (500 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado/salmuera=1:1 (300 ml/300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío (35 °C) para obtener el residuo (100 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Al₂O₃, DCM/MeOH=100/1 a 50/1, Et₃N al 0,1 %) para obtener el compuesto 2 (77 g, 119 mmol, 66,5 % de rendimiento) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H: EC4783-423-P1B1_C (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,22 (br d, J=7,50 Hz, 2 H) 7,05 - 7,14 (m, 6 H) 6,96 - 7,02 (m, 1 H) 6,67 (br dd, J=8,82, 1,81 Hz, 4 H) 3,95 - 4,07 (m, 2 H) 3,73 - 3,83 (m, 1 H) 3,62 - 3,72 (m, 2 H) 3,48 - 3,53 (m, 6 H) 3,27 - 3,37 (m, 3 H) 3,11 (s, 6 H) 2,82 (td, J=8,54, 2,31 Hz, 1 H) 2,47 - 2,63 (m, 3 H) 2,28 (br d, J=1,63 Hz, 3 H) 0,82 - 1,00 (m, 13 H).

Se pueden preparar otras fosforamiditas de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento y/o en técnicas anteriores, entre otros, los documentos US426 220 y WO02/36743.

Ejemplo 3. Preparación de un soporte sólido que comprende monómeros de fosforamiditas de la presente invención



representa la parte portadora de resina macroporosa de polietileno metilado con amina

Se agregó diclorometano (19,50 kg) al recipiente de vidrio de 50 litros con la protección de nitrógeno y se agitó. La temperatura se mantuvo a 20~30 °C, y se agregaron al recipiente de vidrio DMTr-imann (1,47 kg), trietilamina (1,50 kg), 4-dimetilaminopiridina (0,164 kg) y anhídrido succínico (1,34 kg). El sistema se mantuvo a 20~30 °C durante 18 horas, se tomaron muestras y se dio por finalizada la reacción. Se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio (22,50 kg) al sistema de reacción, se agitó durante 10-20 minutos y se dejó reposar para que se

separe en capas. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y la fase orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el residuo formando un sólido de color gris a blanquecino de 1,83 kg.

- 5 Se agregó N,N-dimetilformamida (23,50 kg) en un recipiente de vidrio de 100 litros y se agitó. La temperatura se mantuvo a 20~30 °C. Con protección de nitrógeno, se agregaron los productos del paso anterior, O-benzotriazol tetrametilurea hexafluorofosfato (0,33 kg) y N, N-diisopropiletilamina (0,13 kg), al recipiente de vidrio de 100 litros mencionado anteriormente mediante un embudo de alimentación de sólidos y se agitaron durante 10~30 minutos y se
- 10 descargaron en un barril de zinc de 50 l para su uso. Se agregó resina de amina metálica macroporosa (3,25 kg) (adquirida a Tianjin Nankai Hecheng Science and Technology Co., Ltd., número de lote HA2X1209, capacidad de carga 0,48 mmol/g) al reactor de síntesis en fase sólida de 100 litros mencionado anteriormente mediante el embudo de alimentación de sólidos, la temperatura se mantuvo a 20~30 °C, se agregó N, N-dimetilformamida (21,00 kg + 21,00 kg) y
- 15 la solución de reacción en el barril de zinc del paso anterior se agregó al reactor de síntesis en fase sólida. El sistema se sometió a una reacción de aislamiento térmico, y la carga sólida se controló hasta $\geq 250 \mu\text{mol/g}$, y el método de detección de carga fue UV. El sistema se filtró con presión de nitrógeno, la torta de filtración se lavó con N,N-dimetilformamida tres veces (26,00kg+26,10kg+26,00kg), y la torta de filtración se dejó en el recipiente. Se agregaron CAP.A
- 20 (acetonitrilo al 50 % y anhídrido acético al 50 %, 4,40 kg + 4,42 kg + 4,30 kg) y CAP.B (piridina al 20 % y N-metilimidazol al 30 % y acetonitrilo al 50 %, 4,40 kg + 4,40 kg + 4,47 kg) en el recipiente de vidrio de 80 litros y se agitaron durante 3~8 minutos antes de su uso. Esta operación se repitió tres veces para adicionar la caperuza y se agregó acetonitrilo (18,00 kg + 18,00 kg + 18,00 kg + 17,50 kg + 17,50 kg) al recipiente de síntesis en fase sólida. Se filtró a presión tras
- 25 burbujear nitrógeno durante 10~30 minutos. Esta operación se repitió cuatro veces, la torta de filtración se purgó en el recipiente de síntesis en fase sólida con nitrógeno durante 2-4 horas y, a continuación, se transfirió a un tanque de filtro prensa de 50 l. La temperatura se mantuvo a 15~30 °C, se continuó secando y, luego del secado, se obtuvo un producto sólido de color amarillo a blanco, peso: 3,516 kg.
- 30 El residuo de isomannida se puede agregar al extremo 5'-terminal o al extremo 3'-terminal de la cadena de oligonucleótidos mediante un método bien conocido por los expertos en la técnica, como el método abásico inverso (invab), y se agrega además a la diana y al grupo.

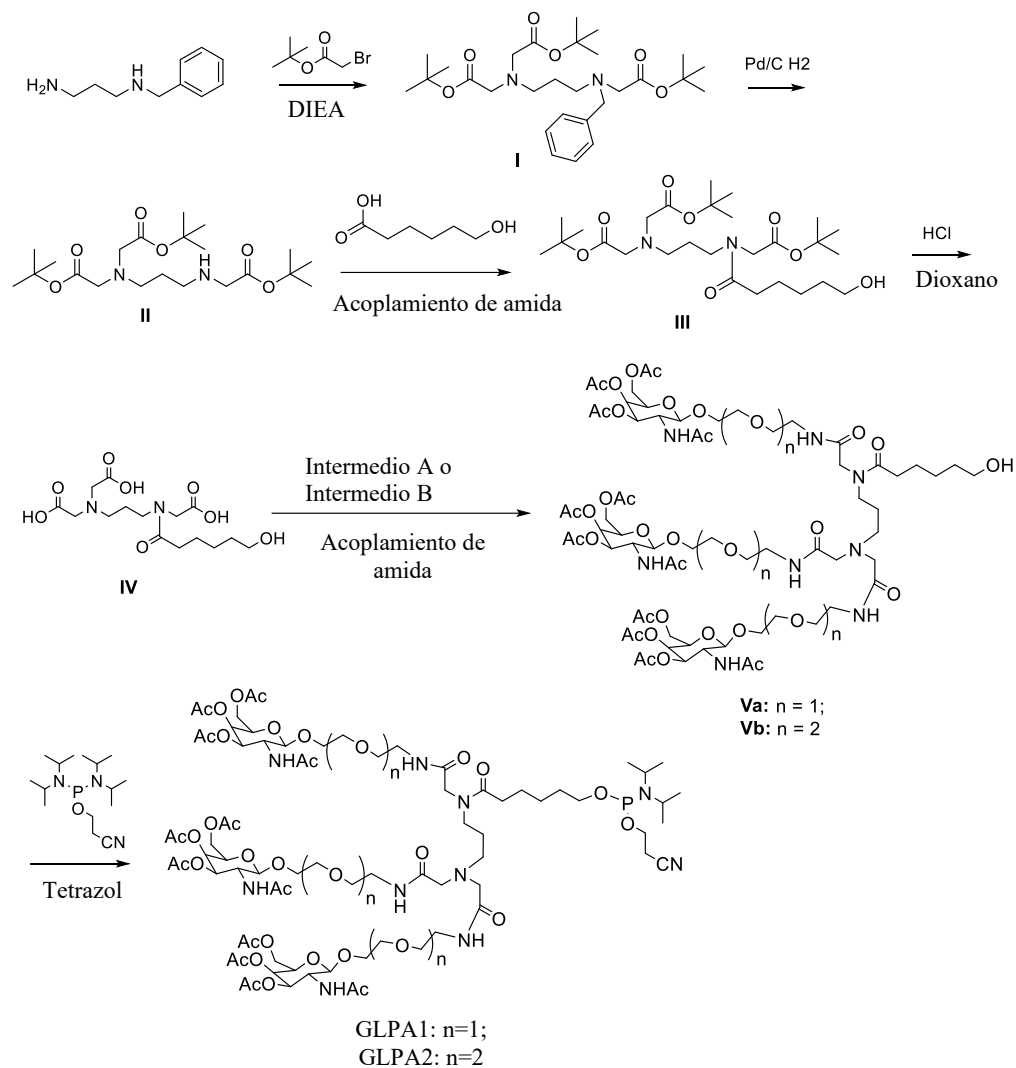
Ejemplo 4. Síntesis de agentes de ARNi de la APP.

Las cadenas dobles del agente de ARNi de la APP que se muestran en las Tablas 2 a 3, mencionadas anteriormente, se sintetizaron según los siguientes procedimientos generales:

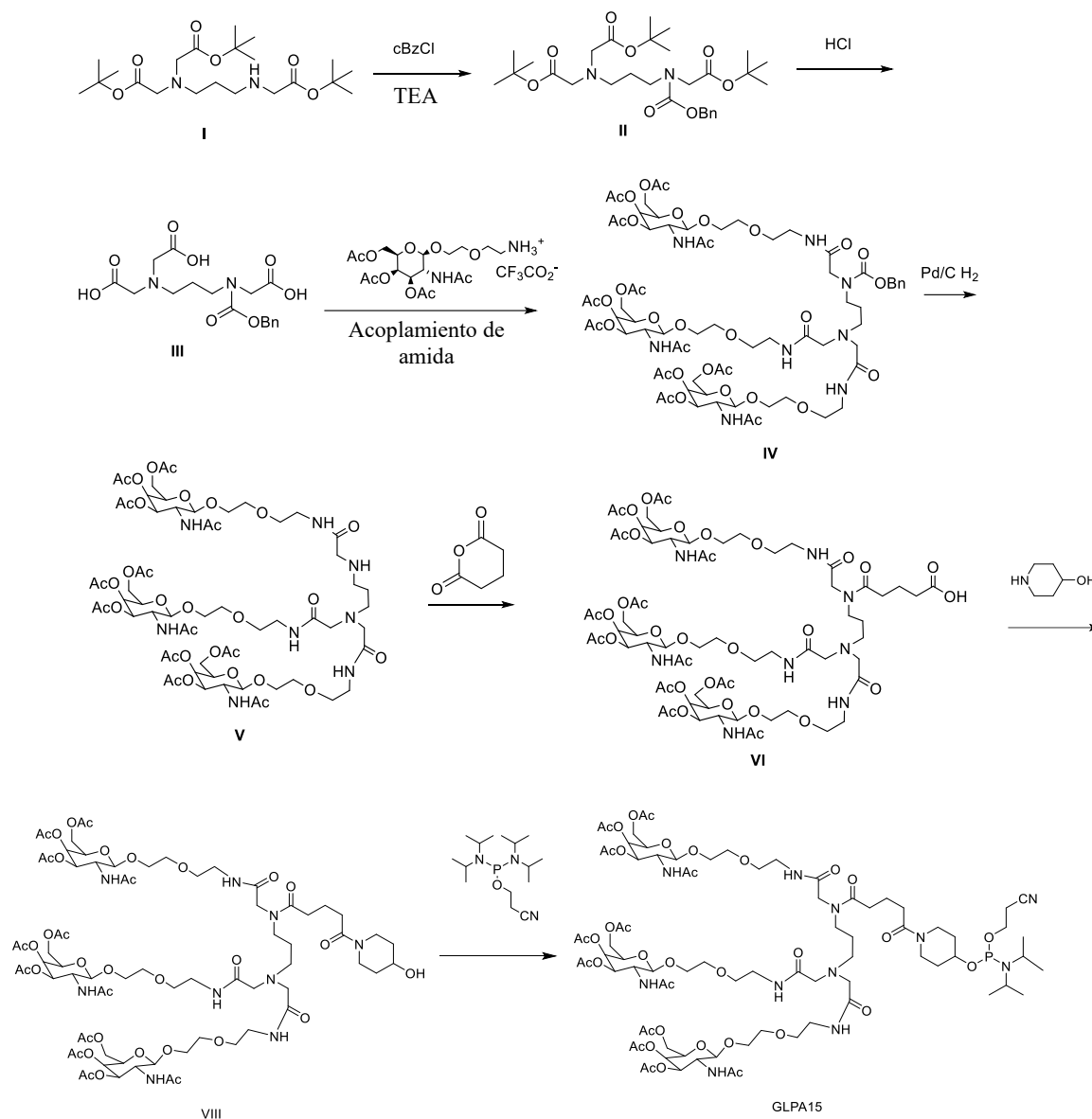
Se sintetizaron secuencias de cadena sentido y antisentido del ARNip en sintetizadores de oligonucleótidos utilizando un método de síntesis en fase sólida bien establecido basado en la química de la fosforamidita. La propagación de la cadena de oligonucleótidos se logra a través de ciclos de 4 pasos: una desprotección, un acoplamiento, una adición de una caperuza y un paso de oxidación o sulfuración para la adición de cada nucleótido. Las síntesis se realizaron en un soporte sólido hecho de vidrio de poro controlado (CPG, 1000 Å). Las fosforamiditas monoméricas se pueden adquirir de un proveedor o pueden ser los compuestos de fosforamidita de los Ejemplos 1 a 2 o del documento WO2023/045995. Los compuestos de fosforamidita descritos en el presente documento pueden unirse al extremo 3'-terminal de un soporte sólido de CPG o poliestireno como un nucleótido monomérico. En el caso de unión al extremo 5'-terminal, los compuestos de fosforamidita pueden usarse para la reacción de acoplamiento final y pueden conjugarse además con ligandos diana si es necesario.

Las fosforamiditas con grupo de ligando GalNAc (GLPA1, GLPA2 y GLPA15 como ejemplos no limitantes) se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos mostrados en el esquema 1 y el esquema 2 o de acuerdo con los procedimientos en el documento WO2023/045995. Cuando el ligando de GalNAc (GLS-5* o GLS-15*, como ejemplo no limitante) se une al extremo 5'-terminal de la cadena sentido, se utilizó una fosforamidita de GalNAc (GLPA1, GLPA2 o GLPA15, como ejemplo no limitante) para la última reacción de acoplamiento. Se utilizó ácido tricloroacético (TCA) al 3 % en diclorometano para la desprotección del grupo protector 4,4'-dimetoxitritilo (DMT). Se utilizó 5-etiltio-1*H*-tetrazol como activador. Se utilizó I₂ en THF/Py/H₂O y disulfuro de fenilacetilo (PADS) en piridina/MeCN para las reacciones de oxidación y sulfuración, respectivamente. Después del paso final de síntesis en fase sólida, el oligómero unido al soporte sólido se escindió y los grupos protectores se eliminaron mediante tratamiento con una solución en volumen 1:1 de 40 % en peso de metilamina en agua y una solución de hidróxido de amonio al 28 %. Para la síntesis de ARNip utilizados para el cribado *in vitro*, se concentró la mezcla cruda. El sólido restante se disolvió en NaOAc 1,0 M y se agregó EtOH bien frío para precipitar un producto monocatenario en la forma de una sal de sodio, que se utilizó para la hibridación sin purificación adicional. Para la síntesis de moléculas con diana múltiple utilizadas para pruebas *in vivo*, el producto crudo de cadena sencilla se purificó aún más mediante HPLC de apareamiento iónico de fase reversa (IP-RP-HPLC). El producto oligonucleotídico monocatenario purificado de IP-RP-HPLC se convirtió en sal de sodio mediante la disolución en NaOAc 1,0 M y la precipitación mediante la adición de EtOH enfriado con hielo. Se llevó a cabo la hibridación en agua de oligonucleótidos en cantidades equimolares

de las cadenas sentido y antisentido complementarias para formar el producto de ARNip de doble cadena, el cual se liofilizó para obtener un sólido blanco y esponjoso.



Esquema 1

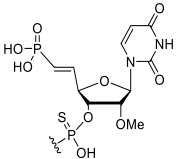


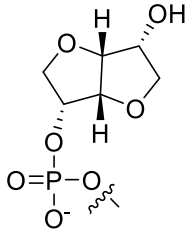
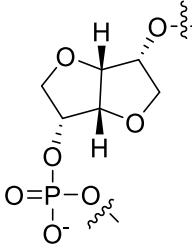
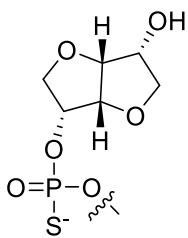
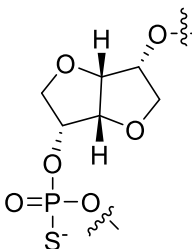
Esquema 2

Tabla 4: Abreviaturas de monómeros de nucleótidos utilizados en la representación de secuencias de ácidos nucleicos. Se entenderá que estos monómeros, cuando están presentes en un oligonucleótido, están unidos mutuamente por enlaces 5'-3'-fosfodiéster, y se entiende que cuando el nucleótido contiene una modificación 2'-fluoro, entonces el flúor reemplaza al hidroxilo en esa posición del nucleótido original (es decir, es un 2'-desoxi-2'-fluronucleótido). También se entenderá que las abreviaturas corresponden a nucleótidos que omiten el 3'-fosfato cuando se encuentran en la posición 3'-terminal (es decir, son 3'-OH). Un experto en la materia comprenderá que estas abreviaturas son simplemente símbolos de identificación y podrá determinar los modos de enlace de las secuencias de nucleótidos que contienen estas abreviaturas.

Abreviaturas	Nucleótidos
--------------	-------------

A	adenosina-3'-fosfato
C	citidina-3'-fosfato
G	guanosina-3'-fosfato
T	5-metiluridina-3'-fosfato
U	uridina-3'-fosfato
a	2'-O-metiladenosina-3'-fosfato
c	2'-O-metilcitidina-3'-fosfato
g	2'-O-metilguanosina-3'-fosfato
t	2'-O-metil-5-metiluridina-3'-fosfato
u	2'-O-metiluridina-3'-fosfato
Af	2'-fluoroadenosina-3'-fosfato
Cf	2'-fluorocitidina-3'-fosfato
Gf	2'-fluoroguanosina-3'-fosfato
Tf	2'-fluoro-5-metiluridina-3'-fosfato
Uf	2'-fluorouridina-3'-fosfato
Af*	2'-fluoroadenosina-3'-fosforotioato
Cf*	2'-fluorocitidina-3'-fosforotioato
Gf*	2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato
Tf*	2'-fluoro-5-metiluridina-3'-fosforotioato
Uf*	2'-fluorouridina-3'-fosforotioato
a*	2'-O-metiladenosina-3'-fosforotioato
c*	2'-O-metilcitidina-3'-fosforotioato

g*	2'-O-metilguanosina-3'-fosforotioato	
t*	2'-O-metil-5-metiluridina-3'-fosforotioato	
u*	2'-O-metiluridina-3'-fosforotioato	
aUNA	2',3'-seco-adenosina-3'-fosfato	
cUNA	2',3'-seco-citidina-3'-fosfato	
gUNA	2',3'-seco-guanosina-3'-fosfato	
tUNA	2',3'-seco-5-metiluridina-3'-fosfato	
uUNA	2',3'-seco-uridina-3'-fosfato	
Vp	Fosfato de vinilo	
Vpu*		
invab	5'-fosfato abásico invertido. Unido a un nucleótido adyacente a través de un sustituyente en su posición 3' (un enlace 3'-3') cuando está en el extremo 3'-terminal de una cadena; unido a un nucleótido adyacente a través de un sustituyente en su posición 5' (un enlace internucleotídico 5'-5') cuando está en el extremo 5' de una cadena. También se entenderá que las abreviaturas corresponden a invab que omiten el 5'-fosfato cuando se encuentran en la posición 3'-terminal (es decir, son 5'-OH)	
invab*	5'-fosforotioato abásico invertido. Unido a un nucleótido adyacente a través de un sustituyente en su posición 3' (un enlace 3'-3') cuando está en el extremo 3'-terminal de una cadena; unido a un nucleótido adyacente a través de un sustituyente en su posición 5' (un enlace internucleotídico 5'-5') cuando está en el extremo 5' de una cadena. También se entenderá que las abreviaturas corresponden a invab* que omiten el 5'-fosforotioato cuando se encuentran en la posición 3'-terminal (es decir, son 5'-OH);	
imann	imann cuando está al final de cada cadena	imann cuando está en el medio de cada cadena

		
imann*	residuo de isomanida-fosforotioato	
	imann* cuando está al final de cada cadena 	imann* cuando está en el medio de cada cadena 

Ejemplo 5. Detección *in vitro* de cadenas dobles de ARNip de la APP

1) Células y reactivos principales

Línea celular BE(2)C (proporcionada por WuXi)

5 Reactivo de transfección Lipofectamine™ RNAiMAX (Invitrogen, 13778150)

Reactivo TRIzol™ (Invitrogen, 15596018)

PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser (Perfect Real Time) (TaKaRa- RR047A)

TB Green® Premix Ex Taq™ II (Tli RNaseH Plus) (TaKaRa-RR820A)

2) Instrumentos

10 Los principales instrumentos utilizados en el estudio fueron QuantStudio(TM) 7 Flex System (Applied Biosystems).

3) Cebadores

Cebador n.º 3: 5'-3'

Adelante: TGACCATCCAGAACTGGTGC

15 Reverso: ACGGTGTGCCAGTGAAGATG

Actina: 5'-3'

Adelante: GTGGACATCCGCAAAGAC

Reverso: AAAGGGTGTAACGCAACTAA

Las células BE(2)C se transfectarán de forma inversa con oligo mediante Lipofectamine™ RNAiMax (Invitrogen, 13778150), como se describe a continuación. Las células BE(2)C se tripsinizaron y se ajustaron a la densidad adecuada y se sembraron en placas de 24 pocillos, 1×10^5 células/pocillo. Las células se transfectaron con ARNip de prueba utilizando Lipofectamine RNAiMax (2 µl por pocillo) al mismo tiempo que se sembraron. Los ARNip se evaluaron con 1 nM y 0,2 nM. Los pocillos transfectados con ARNip aleatorio se utilizaron como control negativo.

- 10 A las 24 horas de la transfección, se retiró el medio y se recolectaron las células para la extracción de ARN. El ARN total se extrajo con el reactivo TRIzol™ (Invitrogen, 15596018) de acuerdo con el manual.

El ADNc se sintetizará con el kit PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser (Perfect Real Time) (TaKaRa- RR047A) de acuerdo con el manual.

- 15 El ADNc de la APP se detectará mediante qPCR. El ADNc de actina se detectará en paralelo como control interno. La PCR se puede realizar a 95 °C durante 30 segundos; luego, se cicla a 95 °C durante 10 segundos, 50 °C durante 30 segundos durante 40 ciclos.

% inhibición = (cantidad relativa de control - cantidad relativa de muestra)/cantidad relativa de control $\times 100\%$

- 20 La Tabla 5 proporciona resultados experimentales de estudios *in vitro* que utilizan diversos agentes de ARNi de la APP para inhibir la expresión de la APP. Las secuencias de cadena doble utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 2.

Cadena doble AV n.º	% de inhibición promedio (media $\pm$ SD)	
	1 nM	0,2 nM
AV00622	78,19 $\pm$ 1,96	32,21 $\pm$ 10,71
AV00623	83,64 $\pm$ 1,16	50,22 $\pm$ 3,13
AV00624	75,13 $\pm$ 0,77	48,41 $\pm$ 5,01
AV00625	78,09 $\pm$ 0,99	51,03 $\pm$ 1,51
AV00626	89,85 $\pm$ 1,10	60,41 $\pm$ 1,99

AV00627	76,10±1,22	52,07±2,99
AV00628	74,98±3,82	52,40±2,12
AV00629	87,34±0,88	63,93±1,72
AV00630	86,64±0,77	57,56±4,22
AV00631	80,76±2,13	54,19±3,00
AV00632	83,32±1,25	51,58±2,20
AV00633	47,61±4,16	37,67±8,72
AV00634	77,94±1,30	55,13±1,53
AV00635	77,95±1,45	54,78±3,06
AV00636	59,64±4,41	47,30±5,77
AV00637	81,59±2,26	53,26±3,62
AV00638	83,45±0,35	54,60±3,74
AV00639	74,37±2,36	57,81±6,20
AV00640	79,97±2,12	56,21±6,47
AV00642	77,79±0,23	60,38±2,90
AV00643	77,23±2,72	59,44±2,24
AV00644	77,48±2,66	54,73±8,32
AV00645	82,25±1,33	59,02±0,36
AV00646	77,31±3,86	43,50±3,83
AV00647	69,42±5,09	43,80±4,04
AV00648	78,35±1,59	49,96±6,85
AV00649	77,64±2,32	51,17±4,07

AV00650	80,1±2,07	52,32±2,77
AV00651	75,47±2,46	48,68±2,41
AV00652	77,55±1,6	49,10±6,57
AV00653	76,83±0,67	38,73±5,33
AV00654	58,84±3,00	16,99±1,28
AV00655	78,02±0,20	51,08±3,40
AV00656	75,99±1,24	43,71±6,65
AV00657	73,75±0,96	47,45±2,21
AV00658	63,43±6,84	21,48±16,08
AV00659	72,94±1,77	44,71±2,77
AV00660	78,04±1,87	46,47±6,76
AV00661	72,21±4,17	14,48±2,47
AV00662	63,91±2,68	7,88±4,18
AV00663	66,38±2,19	20,88±5,42
AV00664	59,08±4,17	15,43±5,50
AV00665	43,59±6,71	8,00±1,99
AV00666	58,33±5,20	25,21±1,88
AV00668	42,45±12,30	34,84±3,31
AV00669	60,86±1,57	2,76±5,89
AV00670	47,58±2,36	37,66±2,66
AV00671	24,87±4,55	10,4±21,85
AV00672	36,4±8,96	28,24±10,36

AV00673	58,76±1,95	49,57±3,37
AV00674	65,81±1,97	50,51±2,61
AV00675	61,01±1,81	45,34±1,82
AV00676	51,52±2,66	44,89±4,62
AV00677	51,25±2,94	32,27±7,46
AV00678	34,62±2,39	37,6±2,35
AV00679	44,25±2,14	40,38±2,72
AV00680	56,25±4,33	39,81±5,25
AV00681	39,13±4,38	33,18±6,28
AV00682	23,65±4,15	13,36±5,44
AV00683	61,6±4,42	34,46±11,16
AV00684	61,31±2,57	51,08±12,06
AV00685	67,97±1,78	45,47±2,51
AV00686	62,85±1,02	51,72±2,95
AV00687	54,69±2,01	48,94±2,55
AV00688	38,54±9,03	47,77±5,40
AV00689	47,22±1,54	40,17±3,32
AV00690	67,02±3,12	52,65±5,20
AV00691	67,83±2,22	54,40±3,58
AV00692	51,46±0,31	36,49±5,74
AV00693	57,86±4,68	37,52±2,27
AV00694	21,26±10,74	32,82±5,77

AV00695	32,99±8,82	25,99±3,59
AV00696	40,16±4,30	35,00±3,57
AV00697	52,96±3,02	43,18±8,75
AV00698	58,28±1,14	46,70±2,72
AV00699	60,08±3,29	52,13±2,50
AV00700	50,09±6,54	48,06±5,38
AV00701	65,17±3,37	28,24±6,70
AV00702	41,7±8,74	29,22±5,85
AV00703	59,69±1,08	39,41±5,04
AV00704	50,74±3,74	44,29±3,69
AV00705	47,31±7,05	46,4±11,02
AV00706	36,84±10,81	33,18±13,90
AV00707	43,98±6,58	32,2±2,89
AV00708	49,88±4,95	37,33±4,56
AV00709	54,35±1,40	32,6±8,33
AV00710	43,48±1,62	23,91±4,90
AV00711	56,3±4,11	28,61±3,64
AV00712	49,98±3,88	33,36±3,36
AV00713	47,35±7,62	30,83±6,35
AV00714	35,08±3,87	28,43±6,31
AV00715	44,43±4,86	42,22±5,04
AV00716	47,15±3,81	32,82±6,02

AV00717	38,39±1,91	22,86±12,85
AV00718	51,94±3,04	36,55±2,27
AV00719	49,64±6,83	20,77±7,00
AV00720	34,68±5,95	17,73±5,38
AV00721	38,54±4,76	33,4±18,98
AV00722	51,84±9,12	38,55±3,21
AV00723	55,24±0,72	35,96±1,61
AV00724	34,38±3,94	30,29±1,1
AV00725	54,78±1,46	32,83±6,34
AV00726	55,90±1,45	29,58±13,49
AV00727	58,73±0,79	41,05±2,82
AV00728	47,47±5,28	20,76±6,9
AV00729	50,47±8,59	40,28±10,26
AV00730	65,15±3,09	42,39±4,71
AV00731	60,06±1,58	39,22±5,8
AV00800	23,53±3,34	21,79±7,17

3) Cebadores

Cebador de la APP n.º 3: 5'-3'

Adelante: TGACCATCCAGAACTGGTGC

5 Reverso: ACGGTGTGCCAGTGAAGATG

GAPDH: 5'-3'

Adelante: TCGTGGAAGGACTCATGACC

Reverso: TCAGCTCAGGGATGACCTTG

Las células BE(2)C se transfectarán de forma inversa con oligo mediante Lipofectamine™ RNAiMax (Invitrogen, 13778150), como se describe a continuación. Las células BE(2)C se tripsinizaron y se ajustaron a la densidad adecuada y se sembraron en placas de 96 pocillos, 1×10^4 células/pocillo. Las células se transfectaron con ARNip de prueba utilizando Lipofectamine RNAiMax (0,3 µl por pocillo) al mismo tiempo que se sembraron. Los ARNip se evaluaron con 10 nM y 1 nM. Los pocillos transfectados con ARNip aleatorio se utilizaron como control negativo.

A las 24 horas de la transfección, se retiró el medio y se recolectaron las células para la extracción de ARN. El ARN total se extrajo de acuerdo con el manual.

- 10 El ARNm de la APP se utilizará como ARN total y se detectará mediante qPCR con el kit Hifair Advanced One Step RT-Qpcr SYBR Green (YEASEN, 11175ES70) de acuerdo con el manual.

$\% \text{ inhibición} = (\text{cantidad relativa de control} - \text{cantidad relativa de muestra}) / \text{cantidad relativa de control} \times 100\%$

- 15 La Tabla 6 proporciona resultados experimentales de estudios *in vitro* que utilizan diversos agentes de ARNi de la APP para inhibir la expresión de la APP. Las secuencias de cadena doble utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 2.

Cadena doble AV n.º	% de inhibición promedio (media $\pm$ SD)	
	10 nM	1 nM
AV04826	73,84 $\pm$ 4,76	45,51 $\pm$ 9,67
AV04827	53,68 $\pm$ 8,17	13,11 $\pm$ 3,04
AV04828	52,88 $\pm$ 3,53	13,34 $\pm$ 15,82
AV04829	77,44 $\pm$ 1,29	25,96 $\pm$ 10,19
AV04830	32,04 $\pm$ 3,36	-20,57 $\pm$ 9,99
AV04831	66,06 $\pm$ 5,76	23,34 $\pm$ 4,3
AV04832	48,6 $\pm$ 7,77	1,85 $\pm$ 5,23
AV04833	13,48 $\pm$ 12,01	-3,85 $\pm$ 7,4

AV04834	49,23±8,14	37,38±13,51
AV04835	74,34±2,44	45,05±6,87
AV04836	23,28±8,79	3,7±3,34
AV04837	60,28±3,24	38,82±2,86
AV04838	54,29±3,14	28,11±7,61
AV04839	52,47±1,15	25,59±6,48
AV04840	55,21±9,26	43,44±2,91
AV04841	68,01±5,74	45,98±2,62
AV04842	77,63±2,73	52,3±6,9
AV04843	20,9±4,05	21,17±4,13
AV04844	53,11±5,5	18,47±4,82
AV04845	80,4±5,84	46,14±9,66
AV04846	53,03±7,84	16,16±5,19
AV04847	53,44±3,8	15,38±1,54
AV04848	67±6,35	40,67±4,73
AV04849	28,04±4,09	11,05±3,12
AV04850	59,15±3,12	47±16,98
AV04851	55,68±7,19	34,14±9,49
AV04852	72,19±3,67	45,11±9,06
AV04853	63,86±2,69	27,55±3,73
AV04854	33,99±7,09	9,56±4,55
AV04855	58,37±0,97	39,51±4,52

AV04856	34,1±5,04	18,99±7,47
AV04857	51,89±4,32	13,87±0,21
AV04858	79,13±1,38	56,39±2,67
AV04859	-5,9±26,69	3,22±2,02
AV04860	44,46±3,88	7,99±11,39
AV04861	48,72±7,11	14,44±10,48
AV04862	67,16±4,41	57,17±4,04
AV04863	57,72±6,1	47,79±5,91
AV04864	45,56±9,95	-8,79±4,11
AV04865	67,43±1,54	40,18±4,8
AV04866	78,11±1,53	65,45±1,32
AV04867	46,48±1,8	16,81±2,23
AV04868	43,45±3,39	4,83±14,75
AV04869	43,53±2,93	4,14±9,39
AV04870	63,58±3,9	50,25±6,51
AV04871	48±2,14	17,59±11,05
AV04872	52,59±5,28	33,83±9,32
AV04873	74,68±3,22	68,5±3,94
AV04874	84,39±2,79	73,09±0,94
AV04875	67,07±6,93	42,02±4,69
AV04876	57,41±8,57	23,62±2,99
AV04877	60,32±8,27	13,3±7,56

AV04878	71,62±6,04	34,19±2,85
AV04879	73,14±7,57	39,88±6,38
AV04880	25,05±9,11	11,25±7,94
AV04881	61,58±1,83	35,91±4,89
AV04882	11,39±5,47	12,52±10
AV04883	83,58±1,24	65,03±8,8
AV04884	61,67±4,35	23,69±3,86
AV04885	72,77±3,11	55,53±4,01
AV04886	37,89±10,09	23,55±5,14
AV04887	78,95±2,47	57,64±2,74
AV04888	56,04±6,44	26,94±7,31
AV04889	74,92±1,08	26,91±8,01
AV04890	41,14±5,86	26,02±10,6
AV04891	63,11±5,88	44,3±4,95
AV04892	70,94±2,38	50,18±6,39
AV04893	58,85±6,61	24,32±5,53
AV04894	70,05±2,54	30,56±1,11
AV04895	45,11±4,02	8,99±5,98
AV04896	17,34±6,63	7,19±5,92
AV04897	-1,55±2,83	1,83±5,66
AV04898	79,18±3,56	58,77±4,01
AV04899	55,64±6,25	24,32±2,65

AV04900	59,58±6,33	19,81±3,45
AV04901	76,34±7,5	63,04±3,81
AV04902	80,7±4,73	67,4±1,19
AV04903	78,8±4,88	58,27±0,96
AV04904	68,52±6,05	55,78±1,16
AV04905	56,6±1,35	20,25±0,55
AV04906	76,39±0,46	58,49±3,11
AV04907	75,48±2,03	63,65±4,53
AV04908	72,54±2,16	66,71±4,94
AV04909	71,55±7,29	74,9±4,82
AV04910	75,84±1,93	65,31±0,97
AV04911	70,76±0,63	59,97±0,35
AV04912	72,94±0,57	62,55±3,46
AV04913	70,21±2,21	70,95±4,39
AV04914	86,01±0,76	82,36±2,15
AV04915	78,55±1,67	75,64±1,87
AV04916	73,38±3,75	57,33±0,52
AV04917	80,13±2,98	70,14±0,06
AV04918	71,88±5,46	62,9±1,96
AV04919	79,02±2,33	70,34±2,55
AV04920	70,19±2,15	55,75±1,94
AV04921	67,61±1,92	50,27±5,33

AV04922	80,85±4,05	82,61±4,32
AV04923	69±1,25	56,73±2,69
AV04924	63,69±3,17	41,82±5,26
AV04925	67,97±6,02	49,35±5,58
AV04926	73,89±1,53	65,45±6,62
AV04927	71±1,41	48,27±3,94
AV04928	59,69±7,96	30,64±2,82
AV04929	67,58±3,3	60,74±6,56
AV04930	81,19±1,34	69,65±2,32
AV04931	78,23±2,27	58,76±2,61
AV04932	77,26±5,05	64,85±1,84
AV04933	82,06±2,82	68,61±1,77
AV04934	72,96±4,35	43,86±3,56
AV04935	73,97±6,35	60,3±2,68
AV04936	74,32±6,36	66,29±2,63
AV04937	64,3±2,35	32,5±3,28
AV04938	76,47±1,66	59,52±4,81
AV04939	70,31±1,34	48,46±6,12
AV04940	73,59±2,89	45,57±10,99
AV04941	77,84±3,93	65,18±4,56
AV04942	70,88±5,95	49,28±1,62
AV04943	71,85±2,19	60,51±6,63

AV04944	73,69±4,14	61,84±0,6
AV04945	70,66±5,62	44,52±3,79
AV04946	73,39±1,52	50,17±2,93
AV04947	66,29±1,52	67,2±3,86
AV04948	63,36±3,46	61,46±4,7
AV04949	54±3,62	28,64±3,7
AV04950	64,6±1,99	59,62±6,03
AV04951	67,61±3,27	55,87±4,95
AV04952	65,43±5,2	54,61±11,59
AV04953	65,66±0,77	46,42±1,03
AV04954	71,5±0,41	46,86±1,94
AV04955	68,14±2,34	41,26±1,12
AV04956	62,65±5,68	33,39±0,93
AV04957	58,46±5,47	24,81±4,14
AV04958	60,81±6,62	32,45±1,11
AV04959	66,98±3,56	51,7±2,41
AV04960	68,65±1,45	45±1,45
AV04961	67,51±2,72	38,56±5,94
AV04962	74,5±1,94	62,11±10,22
AV04963	69,27±0,9	63,2±4,89
AV04964	61,24±2,55	51,92±9,35
AV04965	66,77±2,82	62,7±5,66

AV04966	64,36±2,69	51,33±5,85
AV04967	60,23±1,79	44,49±6,61
AV04968	66,44±2,42	56,18±5,56

Ejemplo 6. Pruebas *in vivo* de cadenas dobles de ARNip de la APP

El día 1, se infectaron ratones C57BL/6J hembra (3 en cada grupo) mediante administración intravenosa de una solución del vector del virus adenoasociado 8 (AAV8) que codifica el APP humano y el gen de la luciferasa. El día 8, se administró una única dosis de 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg de agentes de ARNip de la APP o PBS a los ratones por vía subcutánea. El día 15, se recolectaron muestras de tejido hepático para la cuantificación del nivel de ARNm de la APP mediante el protocolo de QPCR. Los resultados se muestran en las Tablas 7 a 13. Todos los agentes de ARNi de APP evaluados mostraron inhibición de la APP en ratones transducidos con APP.

La Tabla 7 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* que utilizan diversos agentes de ARNi de la APP para inhibir la expresión de la APP. Las secuencias de cadena doble utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 3.

Cadena doble AD n.º	Porcentaje restante el D15 en relación con el grupo de control (media ± SD)	Dosis (mg/kg)
PBS	1±0,05	3
AD00499	0,09±0,01	3
AD00638	0,18±0,04	3
AD00639	0,35±0,02	3
AD00640	0,16±0,03	3
AD00641	0,31±0,06	3
AD00642	0,28±0,08	3
AD00643	0,20±0,10	3

AD00644	0,12±0,04	3
AD00645	0,25±0,05	3
AD00646	0,12±0,02	3
AD00647	0,31±0,05	3
AD00648	0,12±0,04	3
AD00649	0,36±0,14	3
AD00650	0,18±0,09	3
AD00651	0,23±0,08	3

La Tabla 8 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* que utilizan diversos agentes de ARNi de la APP para inhibir la expresión de la APP. Las secuencias de cadena doble utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 3.

Cadena doble AD n.º	Porcentaje restante el D15 en relación con el grupo de control (media ± SD)	Dosis (mg/kg)
PBS	1,03±0,34	3
AD00488	0,32±0,17	3
AD00489	0,32±0,04	3
AD00490	0,17±0,1	3
AD00491	0,35±0,07	3
AD00492	0,16±0,08	3
AD00493	0,64±0,22	3
AD00494	0,13±0,03	3
AD00495	0,1±0,03	3
AD00496	0,23±0,12	3
AD00497	0,14±0,01	3

AD00498	0,24±0,18	3
AD00499	0,06±0,05	3
AD00500	0,09±0,05	3
AD00501	0,08±0,05	3

La Tabla 9 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* que utilizan diversos agentes de ARNi de la APP para inhibir la expresión de la APP. Las secuencias de cadena doble utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 3.

Cadena doble AD n.º	Porcentaje restante el D15 en relación con el grupo de control (media ± SD)	Dosis (mg/kg)
PBS	1,01±0,18	10
AD00494	0,2±0,02	10
AD00495	0,16±0,06	10
AD00497	0,14±0,02	10
AD00500	0,07±0,03	10
AD00501	0,06±0,03	10
AD00644	0,02±0,01	10
AD00646	0,01±0,01	10
AD00648	0,03±0,04	10
AD01990	0,21±0,04	10
AD01991	0,33±0,02	10
AD01992	0,35±0,16	10
AD01993	0,22±0,09	10
AD01994	0,16±0,05	10
AD01995	0,16±0,08	10

AD01996	0,26±0,13	10
AD01997	0,22±0,04	10
AD01998	0,2±0,09	10
AD01999	0,2±0,07	10
AD02000	0,2±0,11	10
AD02001	0,09±0,07	10
AD02002	0,17±0,04	10
AD02003	0,26±0,11	10
AD02004	0,24±0,05	10
AD02005	0,29±0,26	10
AD02006	0,18±0,06	10
AD02007	0,12±0,06	10
AD02008	0,19±0,05	10

La Tabla 10 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* que utilizan diversos agentes de ARNi de la APP para inhibir la expresión de la APP. Las secuencias de cadena doble utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 3.

Cadena doble AD n.º	Porcentaje restante el D15 en relación con el grupo de control (media ± SD)	Dosis (mg/kg)
PBS	1,06±0,3	/
AD00494	0,3±0,1	2
AD00495	0,45±0,08	2
AD00497	0,42±0,05	2
AD00499	0,19±0,07	2
AD00500	0,33±0,09	2

AD00501	0,21±0,01	2
AD00644	0,13±0,03	2
AD00646	0,15±0	2
AD00648	0,27±0,04	2
AD01990	0,27±0,02	2
AD01994	0,17±0,01	2
AD01995	0,16±0,01	2
AD01998	0,2±0,03	2
AD01999	0,22±0,03	2
AD02000	0,34±0,04	2
AD02001	0,21±0,03	2
AD02002	0,61±0,11	2
AD02006	0,83±0,49	2
AD02007	0,16±0,03	2
AD02008	0,24±0,07	2

La Tabla 11 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* que utilizan diversos agentes de ARNi de la APP para inhibir la expresión de la APP. Las secuencias de cadena doble utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 3.

Cadena doble AD n.º	Porcentaje restante el D15 en relación con el grupo de control (media ± SD)	Dosis (mg/kg)
PBS	1,13±0,42	/
AD00644	0,05±0,02	1
AD00646	0,18±0,03	1
AD00648	0,07±0,04	1

AD00650	0,06±0,01	1
AD01994	0,89±0,47	1
AD01995	0,28±0,13	1
AD01997	0,76±0,59	1
AD02001	0,11±0,06	1
AD02002	0,59±0,21	1
AD02007	0,14±0,04	1
AD02008	0,23±0,11	1

La Tabla 12 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* que utilizan diversos agentes de ARNi de la APP para inhibir la expresión de la APP. Las secuencias de cadena doble utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 3.

Cadena doble AD n.º	Porcentaje restante el D15 en relación con el grupo de control (media ± SD)	Dosis (mg/kg)
PBS	1,07±0,24	/
AD02802	0,24±0,04	1
AD02803	0,67±0,15	1
AD02804	0,7±0,41	1
AD02807	0,76±0,1	1
AD02808	0,98±0,18	1
AD02809	0,88±0,3	1
AD02810	0,55±0,07	1
AD02812	0,38±0,06	1
AD02813	0,63±0,16	1
AD02814	0,47±0,06	1

AD02815	0,59±0,07	1
AD02816	0,44±0,19	1
AD02817	0,75±0,05	1
AD02819	0,69±0,02	1
AD02820	0,86±0,11	1

La Tabla 13 proporciona resultados experimentales de estudios *in vivo* que utilizan diversos agentes de ARNi de la APP para inhibir la expresión de la APP. Las secuencias de cadena doble utilizadas corresponden a las que se muestran en la Tabla 3.

Cadena doble AD n.º	Porcentaje restante el D15 en relación con el grupo de control (media ± SD)	Dosis (mg/kg)
PBS	1,02±0,15	/
AD02822	0,45±0,09	1
AD02823	0,57±0,03	1
AD02824	0,21±0,03	1
AD02825	0,32±0,05	1
AD02826	0,33±0,01	1
AD02827	0,53±0,09	1
AD02828	0,23±0,04	1
AD02829	0,34±0,1	1
AD02830	0,13±0,01	1
AD02831	0,19±0,04	1
AD02832	0,16±0,02	1
AD02833	0,18±0,07	1
AD02834	0,25±0,03	1

AD02835	0,26±0,03	1
AD02836	0,46±0,03	1
AD02837	0,28±0,06	1
AD02838	0,39±0,06	1
AD02839	0,18±0,01	1
AD02840	0,17±0,02	1
AD02841	0,1±0,01	1
AD02842	0,34±0,07	1
AD02843	0,4±0,02	1
AD02844	0,33±0,04	1
AD02845	0,4±0,03	1
AD02846	0,18±0,03	1
AD02847	0,35±0,05	1
AD02848	0,28±0,08	1
AD02849	0,44±0,06	1
AD02850	0,48±0,11	1
AD02851	0,17±0,04	1
AD02852	0,38±0,06	1
AD02853	0,49±0,08	1
AD02854	0,5±0,06	1
AD02855	0,61±0,15	1
AD02856	0,43±0,02	1

AD02857	0,63±0,04	1
AD02858	0,52±0,1	1
AD02859	0,4±0,03	1
AD02860	0,9±0,17	1
AD02861	0,59±0,07	1
AD02862	0,48±0,07	1
AD02863	0,62±0,18	1
AD02864	0,56±0,03	1
AD02865	0,38±0,08	1
AD02866	0,99±0,14	1

Equivalentes

Aunque se han descrito e ilustrado varias realizaciones de la presente invención en el presente documento, los expertos en la técnica concebirán fácilmente una variedad de otros medios y/o estructuras para realizar las funciones y/u obtener los resultados y/o una o más de las ventajas descritas en el presente, y cada una de dichas variaciones y/o modificaciones se considera dentro del alcance de la presente invención. De manera más general, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que todos los parámetros, dimensiones, materiales y configuraciones descritos en el presente documento pretenden ser ilustrativos y que los parámetros, dimensiones, materiales y/o configuraciones reales dependerán de la aplicación o las aplicaciones específicas para las que se utilizan los descubrimientos de la presente invención. Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar utilizando solo los experimentos de rutina, muchos equivalentes de las realizaciones específicas de la invención descrita en el presente documento. Por lo tanto, debe entenderse que las realizaciones anteriores se presentan solo a modo de ejemplo y que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes, la invención puede ponerse en práctica de otra manera que no sea la específicamente descrita y reivindicada. La presente invención se refiere a cada característica, sistema, artículo, material y/o método individual descrito en el presente documento. Además, se incluye dentro del alcance de la presente invención cualquier combinación de dos o más de dichas características, sistemas,

artículos, materiales y/o métodos, si dichas características, sistemas, artículos, materiales y/o métodos no son mutuamente incoherentes.

- Se debe entender que todas las definiciones, tal como se definen y utilizan en el presente documento, prevalecen sobre las definiciones del diccionario, las definiciones en los documentos
- 5 incorporados por referencia y/o los significados ordinarios de los términos definidos. El plural y el singular deben considerarse indistintos, salvo la indicación de número.

Debe entenderse que los artículos indefinidos “un” y “una”, como se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que se indique claramente lo contrario, significan “al menos uno”.

- 10 El término “o”, tal como se utiliza en el presente documento, significa “y/o”, y se usa indistintamente con este último, a menos que esté claramente excluido del contexto. Debe entenderse que la frase “y/o”, como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, significa “uno o ambos” de los elementos así unidos, es decir, elementos que están presentes conjuntivamente en algunos casos y presentes disyuntivamente en otros casos.
- 15 Si hay más de dos elementos y están separados por comas, las comas antes de “y/o” tienen el mismo significado que “y/o”, y representan correspondientemente “y” u “o”. Opcionalmente, pueden estar presentes otros elementos distintos de los elementos específicamente identificados por la cláusula “y/o”, ya sean relacionados o no con los elementos específicamente identificados, a menos que se indique claramente lo contrario.
- 20 Todas las referencias, patentes, y solicitudes y publicaciones de patentes que se citan o a las que se hace referencia en esta solicitud se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad