República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI 0711429-0 A2**

BRPI0711429A2

(22) Data de Depósito: 07/05/2007
(43) Data da Publicação: 16/10/2012
(RPI 2180)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/70
C07H 21/04
C12N 5/00

(54) Título: COMPOSTOS E MÉTODOS PARA MODULAS EXPRESSÃO DE GCCR

(30) Prioridade Unionista: 05/05/2006 US 60/746,631, 11/05/2006 US 60/747,059, 23/06/2006 US 60/805,660, 06/11/2006 US 60/864554, 27/01/2007 US PCT/US2007/061183, 06/11/2006 US 60/864554, 06/11/2006 US 60/864554, 27/01/2007 US PCT/US2007/061183, 11/05/2006 US 60/747,059, 06/11/2006 US 60/864554, 06/11/2006 US 60/864554, 27/01/2007 US PCT/US2007/061183, 23/06/2006 US 60/805,660, 11/05/2006 US 60/747,059, 27/01/2007 US PCT/US2007/061183, 11/05/2006 US 60/747,059, 23/06/2006 US 60/805,660

(73) Titular(es): Isis Pharmaceuticals, Inc.

(72) Inventor(es): Andrew M. Siwkowski, Breett P. Monia, Edward Wancewicz, Eric E. Swayze, Punit P. Seth, Richard S. Geary, Robert Mckay, Sanjay Bhanot

(86) Pedido Internacional: PCT US2007068410 de 07/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/136988de 29/11/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS E MÉTODOS PARA MODULAR EXPRESSÃO DE GCCR. A presente invenção refere-se a compostos anti-sendito curtos, incluindo os compostos referidos compreendendo monômeros de alta afinidade quimicamente modificados de 8 a 16 monômeros de extensão. Alguns dos compostos anti-sentido curtos referidos são úteis para a redução de ácidos nucléicos e/ou proteínas-alvo em células, tecidos, e animais com aumentada potência e aprimorado indice terapêutico. Portanto, são proporcionados aqui, compostos anti-sentido curtos compreendendo modificações de nucleotídeo de alta afinidade úteis para reduzir um RNA-alvo in vivo. Os compostos anti-sentido curtos referidos são eficazes em doses menores do que os compostos anti-sentido previamente descritos, possibilitando uma redução na toxicidade e no custo do tratamento. Além disso, os compostos anti-sentido curtos descritos têm maior potencial para dosagem oral.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS E MÉTODOS PARA MODULAR EXPRESSÃO DE GCCR"**.

LISTAGEM DE SEQÜÊNCIA

O presente pedido está sendo depositado junto com uma Listagem de Seqüências em formato eletrônico. A Listagem de Seqüências é proporcionada como um depósito intitulado CORE0061WO12SEQ.TXT, criado em 7 de maio de 2007 o qual tem 700 Kb de tamanho. As informações no formato eletrônicoda listagem de seqüências são incorporadas aqui, a este requerimento de patente, por meio de referência em sua totalidade.

ANTECEDENTES

Ter por alvo seqüências genéticas que causam doenças foi primeiro sugerido quase 40 anos atrás (Belikova et al., Tet. Lett., 1967, 37, 3557-3562), e foi demonstrada atividade anti-sentido em cultura celular uma década depois (Zamecnik et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1978, 75, 280-284). Uma vantagem da tecnologia anti-sentido no tratamento de uma doença ou condição que deriva de um gene que causa doença é que é uma abordagem genética direta que tem a capacidade de modular a expressão de genes que causam doença específicos.

De modo geral, o princípio por trás da tecnologia anti-sentido é que um composto anti-sentido hibridiza a um ácido nucléico alvo e realiza modulação da atividade de expressão genética ou função, tal como transcrição, translação ou junção. A modulação da expressão genética pode ser realizada, por exemplo, por degradação alvo ou inibição baseada em ocupação. Um exemplo de modulação de função alvo de RNA por degradação é degradação à base de RNase H do RNA-alvo na hibridização com um composto anti-sentido semelhante a DNA. Outro exemplo de modulação da expressão genética por degradação alvo é interferência de RNA (RNAi). RNAi é uma forma de silenciamento genético mediado por anti-sentido envolvendo a introdução de dsRNA levando à redução seqüência-específica de níveis de RNAm endógeno alvo. Especificidade de seqüência torna compostos anti-sentido extremamente atraentes como ferramentas para validação alvo e funcionalização genética, bem como ferramentas de pesquisa para identifi-

car e caracterizar nucleases e como terapêuticos para modular seletivamente a expressão de genes envolvidos na patogênese de qualquer uma de uma variedade de doenças.

Tecnologia anti-sentido é um meio eficaz para reduzir a expressão de um ou mais produtos genéticos específicos e portanto pode se comprovar ser unicamente útila em uma série de aplicações terapêuticas, diagnósticas, e de pesquisa. Nucleosídeoos quiemicamente modificados são rotineiramente usados para incorporação em compostos anti-sentido para reforçar uma ou mais propriedades, tais como resistência à nuclease, farmacocinética ou afinidade para um RNA-alvo.

Apesar da expansão de conhecimento desde a descrição da tecnologia anti-sentido, permanece uma necessidade não satisfeita de compostos anti-sentido com maior eficácia, reduzida toxicidade e menor custo. Até a presente descrição, modificações de alta afinidade não foram empregadas no desenho de compostos anti-sentido curtos para reduzir RNA-alvo *in vivo*. Isto é devido a preocupações relativas ao grau de especificidade alvo que uma seqüência de 15 nucleotídeos ou mais curta teria quando empregada para reduzir alvo em um sistema vivo. Estudos anteriores descreveram que maior especificidade, e portanto maior potencial para potência, é obtida por compostos anti-sentido entre 16 e 20 nucleobases de extensão.

A presente descrição descreve que a incorporação de nucleotídeos de alta afinidade quimicamente modificados em compostos anti-sentido possibilita compostos anti-sentido curtos de cerca de 8 a 16 nucleobases de extensão úteis na redução de RNAs alvo em animais com aumentada potência e aprimorado índice terapêutico. Portanto, são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, compostos anti-sentido curtos compreendendo modificações de nucleotídeos de alta afinidade úteis para reduzir um RNA-alvo *in vivo*. Os compostos anti-sentido curtos referidos são eficazes em menores doses do que o composto anti-sentido previamente descrito, possibilitando uma redução na toxicidade e no custo do tratamento.

SUMÁRIO

São revelados aqui, neste requerimento de patente, compostos

anti-sentido curtos e métodos de uso dos referidos compostos para reduzir a expressão de RNA-alvo em células ou tecidos. Em algumas modalidades, é proporcionado aqui, neste requerimento de patente, um método para reduzir a expressão de um alvo em um animal, compreendendo administrar ao animal um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico de semelhante alvo. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são compostos de oligonucleotídeos. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos anti-sentido curtos têm cerca de 8 a 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 nucleotídeos de extensão e compreendem uma região de gap flanqueada sobre cada lado por uma asa, em que cada asa consiste independentemente em 1 a 3 nucleotídeos. Motivos preferenciais incluem mas não estão limitados à motivos de asa – gap deóxi –asa selecionados entre 3-10-3, 2-10-3, 2-10-2, 1-10-1, 2-8-2, 1-8-1, 3-6-3 ou 1-6-1. Em uma modalidade preferencial, o oligonucleotídeo anti-sentido curto compreende no mínimo uma modificação de alta afinidade. Em uma modalidade adicional, a modificação de alta afinidade inclui nucleotídeos de alta afinidade quimicamente modificados. Em uma modalidade preferencial, cada asa consiste independentemente em 1 a 3 nucleotídeos modificados de alta afinidade. Em uma modalidade os nucleotídeos modificados de alta afinidade são nucleotídeos modificados com açúcar.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos apresentam maior captação no intestino comparados com compostos anti-sentido de maior extensão. Portanto, também são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, métodos para reduzir um alvo em um animal, compreendendo administrar por via oral os compostos anti-sentido curtos da presente invenção.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são dirigidos para um ácido nucléico codificando uma proteína selecionada entre ApoB, SGLT2, PCSK9, SOD1, CRP, GCCR, GCGR, DGAT2, PTP1B e PTEN.

São adicionalmente proporcionados métodos para tratar um distúrbio metabólico em um animal, compreendendo administrar a um animal

que necessite de semelhante terapia um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico envolvido em regular o metabolismo ou desobstrução da glicose, o metabolismo dos lipídeos, o metabolismo do colesterol, ou a sinalização da insulina.

Também são proporcionados métodos para aumentar sensibilidade à insulina, reduzir a glicose sangüínea ou reduzir a HbA_{1c} em um animal, compreendendo administrar ao referido animal um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico codificando um alvo envolvido em regular o metabolismo ou desobstrução da glicose, o metabolismo dos lipídeos, o metabolismo do colesterol, ou a sinalização da insulina.

São adicionalmente proporcionados métodos para reduzir o colesterol sérico total, o LDL sérico, o VLDL sérico, o HDL sérico, os triglicerídeos séricos, a apolipoproteína(a) sérica ou ácidos graxos livres em um animal, compreendendo administrar ao referido animal um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico codificando um alvo que está envolvido em regular o metabolismo ou desobstrução da glicose, o metabolismo dos lipídeos, o metabolismo do colesterol, ou a sinalização da insulina, em que o referido composto anti-sentido curto tem 8 a 16 nucleotídeos de extensão e compreende uma região de gap flanqueada sobre cada lado por uma asa, em que cada asa consiste independentemente em 1 a 3 nucleotídeos modificados de alta afinidade.

Alguns alvos envolvidos em regular o metabolismo ou desobstrução da glicose, o metabolismo dos lipídeos, o metabolismo do colesterol, ou a sinalização da insulina incluem, mas não estão limitados a, GCGR e ApoB-100. Portanto, são proporcionados compostos anti-sentido curtos tendo por alvo ácidos nucléicos codificando GCGR e ApoB-100 e métodos para reduzir a expressão dos referidos alvos e/ou ácidos nucléicos alvo em animal. Além disso, é proporcionado o uso de compostos anti-sentido curtos tendo por alvo ácidos nucléicos codificando GCGR, e ApoB-100 para o tratamento de uma doença ou condição metabólica ou cardiovascular.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos adicionalmente compreendem um grupo conjugado. Grupamentos conjugados in-

cluem, mas não estão limitados a, C_{16} e colesterol.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem no mínimo uma nucleobase modificada, ligação internucleosídeoss ou porção açúcar. Em algumas modalidades, a ligação internucleosídeoss modificada referida é uma ligação internucleosídeoss fosforotioato. Em algumas modalidades, cada uma ligação internucleosídeoss é uma ligação internucleosídeoss fosforotioato.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem no mínimo uma modificação de alta afinidade. Em algumas modalidades referidas, a modificação de alta afinidade é um nucleotídeo de alta afinidade quimicamente modificado. Em algumas modalidades, nucleotídeos de alta afinidade quimicamente modificados são nucleotídeos modificados com açúcar. Em algumas modalidades, no mínimo um dos nucleotídeos modificados com açúcar compreende uma ponte entre a posição 4' e a 2' do açúcar. Cada um dos nucleotídeos modificados com açúcar está, independentemente, na conformação de açúcar β-D ou α-L. Em algumas modalidades, cada um dos referidos nucleotídeos modificados de alta afinidade confere uma ΔT_m de no mínimo 1 a 4 graus por nucleotídeo. Em algumas modalidades, cada um dos referidos nucleotídeos modificados com açúcar compreende um grupo 2'-substituinte que é ou than H ou OH. Os referidos nucleotídeos modificados com açúcar incluem aqueles tendo uma porção açúcar bicíclico ligada por ponte 4' a 2'. Em algumas modalidades, cada um dos grupamentos 2'-substituintes é, independentemente, alcóxi, alcóxi substituído, ou halogeno. Em algumas modalidades, cada um dos grupamentos 2'-substituintes é $OCH_2CH_2OCH_3$ (2'-MOE).

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm um ou mais nucleotídeos modificados com açúcar compreendendo uma ponte entre a posição 4' e 2' do açúcar, em que cada uma das referidas pontes independentemente compreende de 2 a 4 grupamentos ligados selecionados independentemente entre $-[C(R_1)(R_2)]_n-$, $-C(R_1)=C(R_2)-$, $-C(R_1)=N-$, $-C(=NR_1)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_1)_2-$, $-S(=O)_x-$ e $-N(R_1)-$;

em que

x é 0, 1, ou 2;

n é 1, 2, 3, ou 4;

cada R_1 e R_2 é, independentemente, H, um grupo protetor, oxidrila, C_1-C_{12} alquila, C_1-C_{12} alquila substituída, C_2-C_{12} alquenila, C_2-C_{12} alquenila substituída, $C_{2\ The}$-C_{12} alquinila, C_2-C_{12} alquinila substituída, C_5-C_{20} arila, C_5-C_{20} arila substituída, radical heterociclo, radical heterociclo substituída, heteroarila, heteroarila substituída, radical C_5-C_7 alicíclico, radical C_5-C_7 alicíclico substituída, halogeno, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, acila (C(=O)-H), acila substituída, CN, sulfonila ($S(=O)_2$-J_1), ou sulfoxila (S(=O)-J_1); e

cada J_1 e J_2 é, independentemente, H, C_1-C_{12} alquila, C_1-C_{12} alquila substituída, C_2-C_{12} alquenila, C_2-C_{12} alquenila substituída, C_2-C_{12} alquinila, C_2-C_{12} alquinila substituída, C_5-C_{20} arila, C_5-C_{20} arila substituída, acila (C(=O)-H), acila substituída, um radical heterociclo, um radical heterociclo substituído, C_1-C_{12} aminoalquila, C_1-C_{12} aminoalquila substituída ou um grupo protetor.

Em um aspecto, cada uma das pontes referidas é, independentemente, -$[C(R_1)(R_2)]_n$-, -$[C(R_1)(R_2)]_n$-O-, -$C(R_1R_2)$-$N(R_1)$-O- ou –$C(R_1R_2)$-O-$N(R_1)$-. Em outro aspecto, cada uma das pontes referidas é, independentemente, 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-CH_2-O-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2', 4'-CH_2-O-$N(R_1)$-2' e 4'-CH_2-$N(R_1)$-O-2'- em que cada R_1 é, independentemente, H, um grupo protetor ou C_1-C_{12} alquila.

Em algumas modalidades, são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, compostos anti-sentido curtos úteis na redução de alvos e/ou RNAs alvo associados com estados de doença em animais. Em algumas modalidades, são proporcionados métodos para usar os compostos anti-sentido curtos para reduzir a expressão de um RNA-alvo em um animal. Em algumas modalidades, é proporcionado aqui, neste requerimento de patente, o uso de um composto anti-sentido curto na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio metabólico em um animal. Em algumas modalidades, é proporcionado aqui, neste requerimento de patente, o uso de um composto anti-sentido curto na preparação de um medicamento para aumentar a sensibilidade à insulina, reduzir a glicose sangüínea ou reduzir a HbA_{1c} em um animal. Também é proporcionado o uso de um com-

posto anti-sentido curto na preparação de um medicamento para reduzir o colesterol sérico total, o LDL sérico, o VLDL sérico, o HDL sérico, os triglicerídeos séricos, a apolipoproteína(a) sérica ou ácidos graxos livres em um animal.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos proporcionados aqui, neste requerimento de patente, apresentam igual ou maior potência com respeito a *knockdown* de RNA-alvo comparados com oligonucleotídeo anti-sentido precursor mais longo de no mínimo 20 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos apresentam um início de ação mais rápido (redução do RNA-alvo) comparados com o oligonucleotídeo anti-sentido precursor. Em algumas modalidades, a potência aumentada é no rim. Em algumas modalidades, o RNA-alvo é predominantemente expressado no rim. Em algumas modalidades, a potência aumentada é no fígado. Em algumas modalidades, o RNA-alvo é predominantemente expressado no fígado.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Deve ser entendido que tanto a descrição geral precedente quanto a descrição geral que se segue são exemplares e explanatórias somente e não são restritivas da invenção, conforme reivindicada. Aqui, neste requerimento de patente, o uso do singular inclui o plural a menos que especificamente determinado de modo diverso. Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o uso de "ou" significa "e/ou" a menos que determinado de modo diverso. Além disso, o uso do termo "incluindo" bem como outras formas, tal como "inclui" e "incluído", não é limitante. Além disso, termos tais como "elemento" ou "componente" engloba tanto elementos quanto componentes compreendendo uma unidade e elementos e componentes que compreendem mais de uma subunidade, a menos que especificamente determinado de modo diverso.

Os títulos das seções usados aqui, neste requerimento de patente, são para fins organizacionais somente e não devem ser considerados como limitantes do assunto descrito. Todos os documentos, ou porções de documentos, citados neste requerimento, incluindo, mas não limitados a,

patentes, requerimentos de patente, artigos, livros, e tratados, são por este expressamente incorporados por meio de referência em sua totalidade para qualquer finalidade. Os requerimentos de patente dos Estados Unidos serial nos 10/712.795 e 10/200.710 são por este expressamente incorporados por meio de referência em sua totalidade para qualquer finalidade.

A. Definições

A menos que sejam proporcionadas definições específicas, a nomenclatura utilizada em associação com, e os procedimentos e técnicas de, química analítica, química orgânica sintética, e química medicinal e farmacêutica descritos aqui, neste requerimento de patente, são aqueles de conhecimento geral e comumente usados na arte. Técnicas de rotina podem ser usadas para síntese química, análise química, preparação farmacêutica, formulação e liberação, e tratamento de sujeitos. Algumas técnicas e alguns procedimentos semelhantes podem ser encontrados, por exemplo, em "Carbohydrate Modifications in Antisense Research" Editado por Sangvi and Cook, American Chemical Society, Washington D.C., 1994; e "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, Pa., 18th edition, 1990; e o qual é por este incorporado por meio de referência para qualquer fim. Onde permitido, todas as patentes, requerimentos, requerimentos publicados e outras publicações e seqüências da GenBank e outras bases de dados referidos do início ao fim desta descrição aqui, neste requerimento de patente, são incorporados por meio de referência em sua totalidade.

A menos que indicado de modo diverso, os seguintes termos têm os seguintes significados:

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "nucleosídeo" significa uma glicosilamina compreendendo uma nucleobase e um açúcar. Nucleosídeos inclui, mas não estão limitados a, nucleosídeos que ocorrem naturalmente, nucleosídeos abásicos, nucleosídeos modificados, e nucleosídeos tendo bases miméticas e/ou grupamentos de açúcar.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "nucleotídeo" se refere a uma glicosomina compreendendo uma nucleobase e um açúcar tendo um grupo fosfato ligado de modo covalente ao açúcar.

Nucleotídeos podem ser modificados com qualquer um de uma variedade de substituintes.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "nucleobase" se refere à porção de base de um nucleosídeo ou nucleotídeo. Uma nucleobase pode compreender qualquer átomo ou grupo de átomos capaz de ligação de hidrogênio a uma base de outro ácido nucléico.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "porção de base heterocíclica" se refere a uma nucleobase compreendendo um heterociclo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "desoxirribonucleotídeo" significa um nucleotídeo tendo um hidrogênio na posição 2' da porção açúcar do nucleotídeo. Desoxirribonucleotídeos podem ser modificados com qualquer um de uma variedade de substituintes.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "ribonucleotídeo" significa um nucleotídeo tendo um hidróxi na posição 2' da porção açúcar do nucleotídeo. Ribonucleotídeos podem ser modificados com qualquer um de uma variedade de substituintes.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "composto oligomérico" se refere a uma estrutura polimérica compreendendo duas ou mais e capaz de hibridizar a uma região de uma molécula de ácido nucléico. Em algumas modalidades, compostos oligoméricos são oligonucleosídeos. Em algumas modalidades, compostos oligoméricos são oligonucleotídeos. Em algumas modalidades, compostos oligoméricos são compostos anti-sentido. Em algumas modalidades, compostos oligoméricos são oligonucleotídeos anti-sentido. Em algumas modalidades, compostos oligoméricos são compostos anti-sentido curtos. Em algumas modalidades, compostos oligoméricos são oligonucleotídeos anti-sentido curtos. Em algumas modalidades, compostos oligoméricos são oligonucleotídeos quiméricos.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "monômero" se refere a uma única unidade de um oligômero. Monômeros incluem, mas não estão limitados a, nucleosídeos e nucleotídeos, quer

ocorram naturalmente ou modificados.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, "oligonucleosídeo" se refere a um oligonucleotídeo no qual as ligações internucleosídeos não contêm um átomo de fósforo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "oligonucleotídeo" se refere a um composto oligomérico compreendendo uma pluralidade de ligado nucleotídeos. Em determinada modalidade, um ou mais nucleotídeos de um oligonucleotídeo é modificado. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo compreende ácido ribonucléico (RNA) ou ácido desoxirribonucleico (DNA). Em algumas modalidades, oligonucleotídeos são compostos de nucleobases que ocorrem naturalmente e/ou não naturalmente, açúcares e ligações internucleotídeos covalentes, e podem incluir adicionalmente conjugados não ácido nucléico.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, "ligação internucleotídeos" se refere a uma ligação covalente entre nucleotídeos adjacentes.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "ligação monomérica" se refere a uma ligação covalente entre dois monômeros. Ligações monoméricas incluem, mas não estão limitadas à ligações internucleotídeos e ligações internucleosídeos.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, "ligação internucleotídeos que ocorre naturalmente" se refere a uma ligação fosfodiéster 3' a 5'.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "composto anti-sentido" se refere a um composto oligomérico que é no mínimo parcialmente complementar a uma molécula de ácido nucléico alvo à qual hibridiza. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido modula (aumenta ou reduz) a expressão de um ácido nucléico alvo. Compostos anti-sentido incluem, mas não estão limitados a, compostos que são oligonucleotídeos, oligonucleosídeos, análogos de oligonucleotídeos, miméticos de oligonucleotídeos, e combinações quiméricas destes. Conseqüentemente, apesar de todos os compostos anti-sentido serem compostos oligoméricos,

nem todos os compostos oligoméricos são compostos anti-sentido.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "oligonucleotídeo anti-sentido" se refere a um composto anti-sentido que é um oligonucleotídeo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "oligonucleotídeo anti-sentido precursor" se refere a um oligonucleotídeo de 20 nucleotídeos de extensão tendo uma região de gap deóxi tendo dez 2'-desoxirribonucleotídeos, flanqueada por uma primeira e uma segunda região de asa cada uma tendo cinco ribonucleotídeos 2'-O-(2-metoxietila) (um gápmero 5-10-5 MOE) e compreendendo a seqüência do composto anti-sentido curto correspondente ao qual é um precursor.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "composto anti-sentido curto" se refere a um composto anti-sentido de cerca de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto tem no mínimo uma modificação de alta afinidade.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "oligonucleotídeo anti-sentido curto" ou se refere a um oligonucleotídeo anti-sentido de cerca de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo anti-sentido curto tem no mínimo uma modificação de alta afinidade.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "gápmero curto" se refere a um oligonucleotídeo anti-sentido curto tendo uma primeira e uma segunda região de asa cada uma independentemente em 1 a 3 nucleotídeos de extensão e uma região de gap de 2 a 14 nucleobases de extensão.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "motivo" se refere ao padrão de nucleotídeos não modificados e modificados em um composto anti-sentido curto

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "oligômero anti-sentido quimérico" se refere a um composto oligomérico anti-sentido, tendo no mínimo um açúcar, nucleobase ou ligação internucleosí-

deoss que é diferencialmente modificado comparado com no mínimo um outro açúcar, nucleobase ou ligação internucleosídeoss dentro do mesmo composto oligomérico anti-sentido. O restante dos açúcares, nucleobases e ligações internucleosídeos podem ser independentemente modificados ou não modificados, os mesmos ou diferentes.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "oligonucleotídeo quiméricoo anti-sentido" se refere a um oligonucleotídeo anti-sentido, tendo no mínimo um açúcar, nucleobase ou ligação internucleosídeoss que é diferencialmente modificado comparados com no mínimo ou açúcar, nucleobase ou ligação internucleosídeoss dentro do mesmo oligonucleotídeo anti-sentido. O restante dos açúcares, nucleobases e ligações internucleosídeos podem ser independentemente modificados ou não modificados, os mesmos ou diferentes.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "oligonucleotídeo anti-sentido de espinha dorsal mista" se refere a um oligonucleotídeo anti-sentido em que no mínimo uma ligação internucleosídeoss do oligonucleotídeo anti-sentido é diferente de no mínimo uma outra ligação internucleotídeos do oligonucleotídeo anti-sentido.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "alvo" se refere a uma proteína, cuja modulação é desejada.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "gene alvo" se refere a um gene codificando um alvo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, os termos "ácido nucléico alvo" e "molécula de ácido nucléico codificando um alvo" se referem a qualquer molécula de ácido nucléico cuja expressão ou atividade é capaz de ser modulada por um composto anti-sentido. Ácidos nucléicos alvo incluem, mas não estão limitados a, RNA (incluindo, mas não limitado a pré-RNAm e RNAm ou porções dos mesmos) transcrito de DNA codificando um alvo, e também cDNA derivado de semelhante RNA, e miRNA. Por exemplo, o ácido nucléico alvo pode ser um gene celular (ou RNAm transcrito do gene) cuja expressão é associada com um estado de doença ou distúrbio em particular, ou uma molécula de ácido nucléico de um agente infeccioso.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "tendo por alvo" ou "dirigido para" se refere à associação de um composto anti-sentido a uma molécula de ácido nucléico alvo em particular ou uma região particular de nucleotídeos dentro de uma molécula de ácido nucléico alvo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "sítio 5' alvo" se refere ao nucleotídeo de um ácido nucléico alvo o qual é complementar ao nucleotídeo 5'-most de um composto anti-sentido em particular.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "sítio 3' alvo" se refere ao nucleotídeo de um ácido nucléico alvo o qual é complementar ao nucleotídeo 3'-most de um composto anti-sentido em particular.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "região alvo," se refere a uma porção de um ácido nucléico alvo ao qual um ou mais compostos anti-sentido é complementar.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "segmento alvo" se refere a uma menor ou subporções de uma região dentro de um ácido nucléico alvo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "complementaridade de nucleobase" se refere a uma nucleobase que é capaz de pareamento de base com outra nucleobase. Por exemplo, em DNA, adenina (A) é complementar a timina (T). Por exemplo, em RNA, adenina (A) é complementar à uracila (U). Em algumas modalidades, nucleobase complementar se refere a uma nucleobase de um composto anti-sentido que é capaz de pareamento de base com uma nucleobase de seu ácido nucléico alvo. Por exemplo, se uma nucleobase em uma certa posição de um composto anti-sentido é capaz de ligação de hidrogênio com uma nucleobase em uma certa posição de um ácido nucléico alvo, então a posição de ligação de hidrogênio entre o oligonucleotídeo e o ácido nucléico alvo é considerada como sendo complementar a este par de nucleobase.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo

"nucleobase não-complementar" se refere a um par de nucleobases que não formam ligações de hidrogênio uma com a outra ou de modo diverso suportam hibridização.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "complementar" se refere à capacidade de um composto oligomérico para hibridizar a outro composto oligomérico ou ácido nucléico através de complementaridade de nucleobase. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido e seu alvo são complementares um ao outro quando um número suficiente de posições correspondentes em cada molécula são ocupadas por nucleobases que podem ligar uma com a outra para possibilitar associação estável entre o composto anti-sentido e o alvo. Uma pessoa versada na técnica reconhece que a inclusão de combinações inadequadas é possível sem eliminar a capacidade dos compostos oligoméricos para permanecer em associação. Portanto, são descritos aqui, neste requerimento de patente, compostos anti-sentido que podem compreender até cerca de 20% de nucleotídeos que são combinados de modo inadequado (isto é, não são nucleobase complementar aos nucleotídeos correspondentes do alvo). Preferencialmente os compostos anti-sentido contêm não mais de cerca de 15%, mais preferencialmente não mais de cerca de 10%, o mais preferencialmente não mais de 5% ou nenhuma combinação inadequada. Os nucleotídeos restantes são nucleobase complementar ou de modo diverso não rompem hibridização (por exemplo, bases universais). Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconheceria que os compostos são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, no mínimo 80%, no mínimo 85%, no mínimo 90%, no mínimo 95%, no mínimo 96%, no mínimo 97%, no mínimo 98%, no mínimo 99% ou 100% complementares a um ácido nucléico alvo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "combinação inadequada" se refere a uma nucleobase não-complementar dentro de um composto oligomérico complementar.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, "hibridização" significa o pareamento de compostos oligoméricos complementares (por exemplo, um composto anti-sentido e seu ácido nucléico alvo). Apesar

de não limitado a um mecanismo em particular, o mecanismo de pareamento mais comum envolve ligação de hidrogênio, a qual pode ser ligação de hidrogênio de Watson-Crick, de Hoogsteen ou de Hoogsteen reversa, entre bases de nucleotídeos ou nucleosídeos complementares (nucleobases). Por exemplo, a base natural adenina é nucleobase complementar às nucleobases naturais timidina e uracila as quais paream através da formação de ligação de hidrogênio. A base natural guanina é nucleobase complementar às bases naturais citosina e 5-metila citosina. Pode ocorrer hibridização sob circunstâncias variáveis.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "hibridiza especificamente" se refere à capacidade de um composto oligomérico para hibridizar a um sítio de ácido nucléico com maior afinidade do que hibridiza a outro sítio de ácido nucléico. Em algumas modalidades, um oligonucleotídeo anti-sentido hibridiza especificamente a mais de um sítio alvo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, "designar" ou "designada para" se referem ao processo de designar um composto oligomérico que hibridiza especificamente com uma molécula de ácido nucléico selecionada.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "modulação" se refere a uma perturbação da função ou atividade comparado com o nível da função ou atividade antes de modulação. Por exemplo, modulação inclui a alteração, ou um aumento (estimulação ou indução) ou uma redução (inibição ou redução) na expressão genética. Como exemplo adicional, modulação da expressão pode incluir perturbar a seleção de sítio de junção de processamento de pré-RNAm.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "expressão" se refere a todas as funções e etapas pelas quais uma informação codificada por gene é convertida em estruturas presentes e operantes em uma célula. As estruturas referidas incluem, mas não estão limitadas aos produtos de transcrição e translação.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, "variante" se refere a um transcripto de RNA alternativo que pode ser produzido a partir

da mesma região genômica de DNA. Variantes incluem, mas não estão limitadas à "variantes pré-RNAm" as quais são transcriptos produzidos a partir do mesmo DNA genômico que diferem de outros transcriptos produzidos a partir do mesmo DNA genômico ou em sua posição de início ou de término e contêm tanto seqüência intrônica quanto exônica. Variantes também incluem, mas não estão limitados a, as com junções de junção alternada, ou códons de iniciação e terminação alternada.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, "monômero modificado de alta afinidade" se refere a um monômero tendo no mínimo uma nucleobase modificada, ligação internucleosídeoss ou porção açúcar, comparado com monômeros que ocorrem naturalmente, de tal modo que a modificação aumenta a afinidade de um composto anti-sentido compreendendo o monômero modificado de alta afinidade a seu ácido nucléico alvo. Modificações de alta afinidade incluem, mas não estão limitadas a, monômeros (por exemplo, nucleosídeos e nucleotídeos) compreendendo açúcares 2'-modificados.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "2'-modificado" ou "2'-substituído" significa um açúcar compreendendo substituinte na posição 2' diferente de H ou OH. Monômeros 2'-modificados, incluem, mas não estão limitados a, BNA's e monômeros (por exemplo, nucleosídeos e nucleotídeos) com 2'- substituintes, tais como alila, amino, azido, tio, O-alila, O-C_1-C_{10} alquila, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-O$(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-N$(R_m)(R_n)$, ou O-CH_2-C(=O)-N$(R_m)(R_n)$, onde cada R_m e R_n é, independentemente, H ou C_1-C_{10} alquila substituída ou não-substituída. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem um monômero 2'-modificado que não tem a fórmula 2'-O$(CH_2)_n$H, em que n é um a seis. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem um monômero 2'-modificado que não tem a fórmula 2'-OCH_3. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem um monômero 2'-modificado que não tem a fórmula ou, na alternativa, 2'-O$(CH_2)_2OCH_3$.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo

"ácido nucléico bicíclico" ou "BNA" ou "nucleosídeo bicíclico" ou "nucleotídeo bicíclico" se refere a um nucleosídeo ou nucleotídeo em que a porção furanose do nucleosídeo inclui uma ponte conectando dois átomos de carbono sobre o anel furanose, formando deste modo um sistema de anel bicíclico.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, a menos que indicado de modo diverso, o termo "metilenoóxi BNA" se refere a β-D-metilenoóxi BNA.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "MOE" se refere a um substituinte 2'-metoxietila.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "gápmero" se refere a um quiméricos composto oligomérico compreendendo uma região central (um "gap") e uma região sobre qualquer lado da região central (as "asas"), em que o gap compreende no mínimo uma modificação que é diferente daquela de cada asa. As modificações referidas incluem nucleobase, ligação monomérica, e modificações de açúcar bem como a ausência de modificação (não modificado). Portanto, em determinadas modalidades, as ligações de nucleotídeos em cada uma das asas são diferentes das ligações de nucleotídeos no gap. Em algumas modalidades, cada asa compreende nucleotídeos com modificações de alta afinidade e o gap compreende nucleotídeos que não compreendem esta modificação. Em algumas modalidades os nucleotídeos no gap e os nucleotídeos nas asas todos compreendem modificações de alta afinidade, mas as modificações de alta afinidade no gap são diferentes das modificações de alta afinidade nas asas. Em algumas modalidades, as modificações nas asas são as mesmas que na outra. Em algumas modalidades, as modificações nas asas são diferentes uma da outra. Em algumas modalidades, nucleotídeos no gap são não modificados e nucleotídeos nas asas são modificados. Em algumas modalidades, as modificação(ções) em cada asa são as mesmas. Em algumas modalidades, a(s) modificação(ções) em uma asa são diferentes das modificação(ções) na outra asa. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são gápmeros tendo 2'-desoxinucleotídeos no gap e nucleotídeos com modificações de alta afinidade na asa.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "pró-droga" se refere a um agente terapêutico que é preparado em uma forma inativa que é convertido para uma forma ativa (isto é, fármaco) dentro do corpo ou células do mesmo pela ação de enzimas endógenas ou outros produtos químicos e/ou condições.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" se refere a sais de compostos ativos que conservam a atividade biológica desejada do composto ativo e não conferem efeitos toxicológicos indesejados aos mesmos.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "estrutura de cap" ou "porção de cap terminal" se refere a modificações químicas, as quais foram incorporadas em seu término de um composto antisentido.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "prevenção" se refere a retardar ou impedir o início ou desenvolvimento de uma condição ou doença por um período de tempo de horas a dias, preferencialmente semanas a meses.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "melhora" se refere a uma redução de no mínimo um indicador da gravidade de uma condição ou doença. A gravidade dos indicadores pode ser determinada por medidas subjetivas ou objetivas as quais são de conhecimento daqueles versados na técnica.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "tratamento" se refere a administrar uma composição da invenção para efetuar uma alteração ou melhora da doença ou condição. Prevenção, melhora, e/ou tratamento pode requerer a administração de múltiplas doses em intervalos regulares, ou antes do início da doença ou condição para alterar o curso da doença ou condição. Além disso, um único agente pode ser usado em um único indivíduo para cada uma prevenção, melhora, e tratamento de uma condição ou doença seqüencialmente, ou simultaneamente.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "agente farmacêutico" se refere a uma substância proporcionando um bene-

fício terapêutico quando administrada a um sujeito.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade de um agente farmacêutico que proporciona um benefício terapêutico a um animal.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, "administrar" significa proporcionar um agente farmacêutico a um animal, e inclui, mas não está limitado a administração por um profissional médico e auto-administração.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "co-administração" se refere a administração de dois ou mais agentes farmacêuticos a um animal. Os dois ou mais agentes farmacêuticos podem estar em uma única composição farmacêutica, ou podem estar em composições farmacêuticas separadas. Cada um dos dois ou mais agentes farmacêuticos podem ser administrados através das mesmas ou por diferentes vias de administração. Co-administração engloba administração em paralelo ou seqüencialmente.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "composição farmacêutica" se refere a uma mistura de substâncias adequadas para administração a um indivíduo. Por exemplo, uma composição farmacêutica pode compreender um oligonucleotídeo anti-sentido e uma solução aquosa estérila.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "indivíduo" se refere a um ser humano ou animal não-humano selecionado para tratamento ou terapia.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "animal" se refere a um ser humano ou animal não-humano, incluindo, mas não limitado a, camundongos, ratos, coelhos, cães, gatos, porcos, e primatas não-humanos, incluindo, mas não limitados a, macacos e chimpanzés.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "sujeito" se refere a um animal, incluindo, mas não limitado a um ser humano, ao qual uma composição farmacêutica é administrada.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo

"duração" se refere ao período de tempo durante o qual uma atividade ou evento continua. Em algumas modalidades, a duração do tratamento é o período de tempo durante o qual doses de um agente farmacêutico são administradas.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "administração parenteral," se refere a administração através de injeção ou infusão. Administração parenteral inclui, mas não está limitada a, administração subcutânea, administração intravenosa, ou administração intramuscular.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "administração subcutânea" se refere a administração logo abaixo da pele. "Administração intravenosa" significa administração dentro de uma veia.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "dose" se refere a um quantidade especificada de um agente farmacêutico proporcionada em uma única administração. Em algumas modalidades, uma dose pode ser administrada em dois ou mais bolo, comprimidos, ou injeções. Por exemplo, em determinadas modalidades, onde se deseja administração subcutânea, a dose desejada requer um volume não facilmente acomodado por uma única injeção. Em semelhantes modalidades, podem ser usadas duas ou mais injeções para obter a dose desejada. Em algumas modalidades, uma dose pode ser administrada em duas ou mais injeções para minimizar a reação no local da injeção em um indivíduo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "unidade de dosagem" se refere a uma forma na qual um agente farmacêutico é proporcionado. Em algumas modalidades, uma unidade de dosagem é um frasco compreendendo oligonucleotídeo anti-sentido liofilizado. Em algumas modalidades, uma unidade de dosagem é um frasco compreendendo oligonucleotídeo anti-sentido reconstituído.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "agente farmacêutico" se refere a uma substância proporcionando um benefício terapêutico quando administrada a um indivíduo. Por exemplo, em determinadas modalidades, um oligonucleotídeo anti-sentido é um agente farmacêutico.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "ingrediente farmacêutico ativo" se refere à substância em uma composição farmacêutica que proporciona um efeito desejado.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade de um agente farmacêutico que proporciona um benefício terapêutico a um indivíduo. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto anti-sentido é quantidade que precisa ser administrada para resultar em um benefício observável.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "hipercolesterolemia" se refere a uma condição caracterizada por colesterol sérico elevado.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "hiperlipidemia" se refere a uma condição caracterizada por lipídeos séricos elevados.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "hipertrigliceridemia" se refere a uma condição caracterizada por níveis de triglicerídeos elevados.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "hipercolesterolemia não-familiar" se refere a uma condição caracterizada por colesterol elevado que não é o resultado de uma única mutação genética hereditária.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "hipercolesterolemia poligênica" se refere a uma condição caracterizada por colesterol elevado que resulta da influência de uma variedade de fatores genéticos. Em algumas modalidades, a hipercolesterolemia poligênica pode ser exacerbada por consumo dietético de lipídeos.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "hipercolesterolemia familiar (FH)" se refere a um distúrbio metabólico autossômico dominante caracterizado por uma mutação no gene LDL-receptor (LDL-R), colesterol LDL acentuadamente elevado e início prematuro de aterosclerose. Um diagnóstico de hipercolesterolemia familiar é feito quando um

indivíduo satisfaz um ou mais dos seguintes critérios: teste genético confirmando 2 genes LDL-receptores mutados; teste genético confirmando um gene LDL-receptor mutado; histórico documentado de colesterol LDL sérico não tratado maior do que 500 mg/dL; xantoma tendinoso e/ou cutâneo antes da idade de 10 anos; ou, ambos os pais tendo colesterol LDL sérico elevado documentado antes de terapia de redução de lipídeo consistente com hipercolesterolemia familiar heterozigótica.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "hipercolesterolemia familiar homozigótica" ou "HoFH" se refere a uma condição caracterizada por uma mutação tanto no gene LDL-R materno quanto paterno.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "hipercolesterolemia familiar heterozigótica" ou "HeFH" se refere a uma condição caracterizada por uma mutação ou no gene LDL-R materno ou paterno.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "dislipidemia mista" se refere a uma condição caracterizada por colesterol sérico elevado e triglicerídeos séricos elevados.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "dislipidemia diabética" ou "diabetes Tipo II com dislipidemia" se refere a uma condição caracterizada por diabetes Tipo II, colesterol HDL reduzido, triglicerídeos séricos elevados, e densas partículas de LDL pequenas elevadas.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "equivalentes de risco de doença cardíaca coronária," se refere a indicadores de doença clínica aterosclerótica que conferem um alto risco para doença cardíaca coronária. Por exemplo, em determinadas modalidades, equivalentes de risco de doença cardíaca coronária incluem, sem limitação, doença cardíaca coronária clínica, doença da artéria carótida sintomática, doença arterial periférica, e/ou aneurisma aórtico abdominal.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "doença de fígado gorduroso não-alcoólico (DFGNA)" se refere a uma con-

dição caracterizada por inflamação gordurosa do fígado que não é devida a uso excessivo de álcool (por exemplo, consumo de álcool acima de 20 g/dia). Em algumas modalidades, doença de fígado gorduroso não-alcoólico está relacionada com resistência à insulina e a síndrome metabólica.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "esteatohepatite não-alcoólica (EHNA)" se refere a uma condição caracterizada por inflamação e o acúmulo de gordura e tecido fibroso no fígado, que não é devida a uso excessivo de álcool. Esteatohepatite não-alcoólica é uma forma extrema de doença de fígado gorduroso não-alcoólico.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "fatores de risco principais" se refere a fatores que contribuem para um alto risco para uma doença ou condição em particular. Em algumas modalidades, fatores de risco principais para doença cardíaca coronária incluem, sem limitação, fumar cigarro, hipertensão, baixo colesterol HDL, histórico familiar de doença cardíaca coronária, e idade.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "fatores de risco de doença cardíaca coronária" se refere a fatores de risco principais e equivalentes de risco de doença cardíaca coronária.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "doença cardíaca coronária (DCC)" se refere a um estreitamento de vasos sangüíneos pequenos que fornecem sangue e oxigênio ao coração, o qual é freqüentemente uma conseqüência de aterosclerose.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "risco reduzido de doença cardíaca coronária" se refere a uma redução na probabilidade de que um indivíduo venha a desenvolver doença cardíaca coronária. Em algumas modalidades, uma redução no risco de doença cardíaca coronária é medida por uma melhora em um ou mais fatores de risco de doença cardíaca coronária, por exemplo, uma redução nos níveis de colesterol LDL.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "aterosclerose" se refere a um endurecimento das artérias afetando artérias de tamanho grande e médio e se caracteriza pela presença de depósitos de

gordura. Os depósitos de gordura são denominados "ateromas" ou "placas," os quais consistem essencialmente de colesterol e outras gorduras, cálcio e tecido de cicatrização, e prejudicam o revestimento das artérias.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "histórico de doença cardíaca coronária" se refere à ocorrência de doença cardíaca coronária clinicamente evidente no histórico médico de um indivíduo ou de um membro da família do indivíduo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "doença cardíaca coronária de início precoce" se refere a um diagnóstico de doença cardíaca coronária antes da idade de 50.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "indivíduo intolerante à estatina" se refere a um indivíduo o qual em conseqüência da terapia de estatina experimenta um ou mais entre aumentos da creatina quinase, anormalidades de teste da função hepática, dores musculares, ou efeitos colaterais do sistema nervoso central.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "eficácia" se refere à capacidade para produzir um efeito desejado. Por exemplo, eficácia de uma terapia de redução de lipídeo pode ser redução na concentração de um ou mais de colesterol LDL, colesterol VLDL, colesterol IDL, colesterol não HDL, ApoB, lipoproteína(a), ou triglicerídeos.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "perfila de segurança aceitável" se refere a um padrão de efeitos colaterais que está dentro de limites clinicamente aceitáveis.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "efeitos colaterais" se refere a reações fisiológicas atribuíveis a um tratamento diferentes de efeitos desejados. Em algumas modalidades, efeitos colaterais incluem, sem limitação, reações no local da injeção, anormalidades do teste de função hepática, anormalidades da função renal, toxicidade hepática, toxicidade renal, anormalidades do sistema nervoso central, e miopatias. Por exemplo, aumento dos níveis séricos de aminotransferase podem indicar toxicidade hepática ou anormalidade da função hepática. Por exemplo, aumento da bilirrubina pode indicar toxicidade hepática ou anormalidade da

função hepática.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "reação no local da injeção" se refere a inflamação ou vermelhidão anormal da pele em um local de injeção em um indivíduo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "aceitação individual" se refere a aderência a uma terapia recomendada ou prescrita por um indivíduo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "terapia de redução de lipídeos" se refere a um regime terapêutico proporcionado a um indivíduo para reduzir um ou mais lipídeos em um indivíduo. Em algumas modalidades, uma terapia de redução de lipídeo é proporcionada para reduzir um ou mais de ApoB, colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL, colesterol IDL, colesterol não HDL, triglicerídeos, partículas de LDL densas pequenas, e Lp(a) em um indivíduo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "agente de redução de lipídeos" se refere a um agente farmacêutico proporcionado a um indivíduo para obter uma redução de lipídeos no indivíduo. Por exemplo, em determinadas modalidades, um agente de redução de lipídeo é proporcionado a um indivíduo para reduzir um ou mais de ApoB, colesterol LDL, colesterol total, e triglicerídeos.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "colesterol LDL alvo" se refere a um nível de colesterol LDL que é desejado depois de terapia de redução de lipídeo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "aceitar" se refere à aderência a uma terapia recomendada por um indivíduo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "terapia recomendada" se refere a um regime terapêutico recomendado por um profissional médico para o tratamento, a melhora, ou prevenção de uma doença.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "baixa atividade de LDL-receptor" se refere a atividade de LDL-receptor que não é suficientemente elevado para manter níveis clinicamente aceitáveis de

colesterol LDL na corrente sangüínea.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "resultado cardiovascular" se refere à ocorrência de eventos cardiovasculares adversos importantes.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "resultado cardiovascular aprimorado" se refere a uma redução na ocorrência de eventos cardiovasculares adversos importantes, ou o risco dos mesmos. Exemplos de eventos cardiovasculares adversos importantes incluem, sem limitação, morte, reenfarte, derrame, choque cardiogênico, edema pulmonar, parada cardíaca, e disritmia atrial.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "marcadores substitutos do resultado cardiovascular" se refere a indicadores indiretos de eventos cardiovasculares, ou o risco dos mesmos. Por exemplo, marcadores substitutos do resultado cardiovascular incluem espessura média da íntima da carótida (N.T.: em inglês, CIMT). Outro exemplo de um marcador substituto do resultado cardiovascular inclui tamanho do ateroma. O tamanho do ateroma pode ser determinado por ultra-som intravascular.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "colesterol HDL aumentado" se refere a um aumento no colesterol HDL sérico em um indivíduo com o tempo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "redução de lipídeos" se refere a uma redução em um ou mais lipídeos séricos em um indivíduo com o tempo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo "distúrbio metabólico" se refere a uma condição caracterizada por uma alteração ou distúrbio na função metabólica. "Metabólico" e "metabolismo" são termos de conhecimento geral na técnica e incluem de modo geral toda a faixa de processos bioquímicos que ocorrem dentro de um organismo vivo. Distúrbios metabólicos incluem, mas não estão limitados a, hiperglicemia, pré-diabetes, diabetes (tipo I e tipo II), obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, o termo

"síndrome metabólica" se refere a um conjunto de fatores de risco cardiovascular lipídicos e não-lipídicos de origem metabólica. Tem sido intimamente ligado ao distúrbio metabólico generalizado conhecido como resistência à insulina. O Terceiro Painel de Tratamento de Adultos do Programa Nacional de Edução sobre Colesterol dos Estados Unidos [*National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATPIII)*] estabeleceu critérios para diagnóstico de síndrome metabólica quando três ou mais de cinco determinantes de risco estão presentes. Os cinco determinantes de risco são obesidade abdominal definida como circunferência da cintura de mais de 102 cm para homens ou mais de 88 cm para mulheres, níveis de triglicerídeos maiores do que ou iguais a 150 mg/dL, níveis de colesterol HDL de menos de 40 mg/dL para homens e menos de 50 mg/dL para mulheres, pressão sangüínea maior do que ou igual a 130/85 mm Hg e níveis de glicose em jejum maiores do que ou iguais a 110 mg/dL. Estes determinantes podem ser prontamente medidos na prática clínica (JAMA, 2001, 285: 2486-2497).

O termo "alquila," conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se refere a um radical hidrocarboneto reto ou ramificado saturado contendo até vinte e quatro átomos de carbono. Exemplos de grupamentos alquila incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, propila, butila, isopropila, n-hexila, octila, decila, dodecila e semelhantes. Grupamentos alquila tipicamente incluem a partir de 1 até cerca de 24 átomos de carbono, more tipicamente a partir de 1 até cerca de 12 átomos de carbono (C_1-C_{12} alquila) com a partir de 1 até cerca de 6 átomos de carbono sendo mais preferencial. O termo "alquila inferior" conforme usado aqui, neste requerimento de patente, inclui a partir de 1 até cerca de 6 átomos de carbono. Grupamentos alquila conforme usado aqui, neste requerimento de patente, podem incluir opcionalmente um ou mais grupamentos substituintes adicionais.

O termo "alquenila," conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se refere a um radical de cadeia hidrocarboneto reta ou ramificada contendo até vinte e quatro átomos de carbono e tendo no mínimo uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos de grupamentos alquenila inclu-

em, mas não estão limitados a, etenila, propenila, butenila, 1-metila-2-buten-1-ila, dienos tais como 1,3-butadieno e semelhantes. Grupamentos alquenila tipicamente incluem a partir de 2 até cerca de 24 átomos de carbono, mais tipicamente a partir de 2 até cerca de 12 átomos de carbono com a partir de 2 até cerca de 6 átomos de carbono sendo mais preferencial. Grupamentos alquenila conforme usado aqui, neste requerimento de patente, pode incluir opcionalmente um ou mais grupamentos substituintes adicionais.

O termo "alquinila," conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se refere a um radical hidrocarboneto reto ou ramificado contendo até vinte e quatro átomos de carbono e tendo no mínimo uma ligação tripla carbono-carbono. Exemplos de grupamentos alquinila incluem, mas não estão limitados a, etinila, 1-propinila, 1-butinila, e semelhantes. Grupamentos alquinila tipicamente incluem a partir de 2 até cerca de 24 átomos de carbono, mais tipicamente a partir de 2 até cerca de 12 átomos de carbono com a partir de 2 até cerca de 6 átomos de carbono sendo mais preferencial. Grupamentos alquinila conforme usado aqui, neste requerimento de patente, pode incluir opcionalmente um ou mais grupamentos substituintes adicionais.

O termo "aminoalquila" conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se refere a um radical alquila substituída com amino. Este termo pretende incluir grupamentos C_1-C_{12} alquila tendo um substituinte amino em qualquer posição e em que o grupo alquila fixa o grupo aminoalquila à molécula precursora. As porções alquila e/ou amino do grupo aminoalquila podem ser adicionalmente substituídas com grupamentos substituintes.

O termo "alifático," conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se refere a um radical hidrocarboneto reto ou ramificado contendo até vinte e quatro átomos de carbono em que a saturação entre quaisquer dois átomos de carbono é uma ligação única, dupla ou tripla. Um grupo alifático preferencialmente contém a partir de 1 a cerca de 24 átomos de carbono, mais tipicamente a partir de 1 a cerca de 12 átomos de carbono com a partir de 1 a cerca de 6 átomos de carbono sendo mais preferencial. A cadeia reta ou ramificada de um grupo alifático pode ser interrompida com um

ou mais heteroátomos que incluem nitrogênio, oxigênio, enxofre e fósforo. Os grupamentos alifáticos referidos interrompidos por heteroátomos incluem sem limitação polialcóxis, tais como polialquileno glicóis, poliaminas, e poliiminas. Grupamentos alifáticos conforme usado aqui, neste requerimento de patente, pode incluir opcionalmente grupamentos substituintes adicionais.

O termo "alicíclico" ou "aliciclila" se refere a um sistema de anel cíclico em que o anel é alifático. O sistema de anel pode compreender um ou mais anéis em que no mínimo um anel é alifático. Alicíclicos preferenciais incluem anéis tendo a partir de cerca de 5 a cerca de 9 átomos de carbono no anel. Alicíclico conforme usado aqui, neste requerimento de patente, pode incluir opcionalmente grupamentos substituintes adicionais.

O termo "alcóxi," conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se refere a um radical formado entre um grupo alquila e um átomo de oxigênio em que o átomo de oxigênio é usado para fixar o grupo alcóxi a uma molécula precursora. Exemplos de grupamentos alcóxi incluem, mas não estão limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, *n*-butóxi, sec-butóxi, *terc*-butóxi, n-pentóxi, neopentóxi, n-hexóxi e semelhantes. Grupamentos alcóxi conforme usado aqui, neste requerimento de patente, pode incluir opcionalmente grupamentos substituintes adicionais.

Os termos "halo" e "halogeno," conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se referem a um átomo selecionado entre flúor, cloro, bromo e iodo.

Os termos "arila" e "aromático," conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se referem a alguns radicais de sistema de anel carbocíclico mono- ou policíclico tendo um ou mais anéis aromáticos. Exemplos de grupamentos arila incluem, mas não estão limitados a, fenila, naftila, tetraidronaftila, indanila, idenila e semelhantes. Sistemas de anéis arila preferenciais têm de cerca de 5 a cerca de 20 átomos de carbono em um ou mais anéis. Grupamentos arila conforme usado aqui, neste requerimento de patente, pode incluir opcionalmente grupamentos substituintes adicionais.

Os termos "aralquila" e "arilalquila," conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se referem a um radical formado entre um grupo

alquila e um grupo arila em que o grupo alquila é usado para fixar o grupo aralquila a uma molécula precursora. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, benzila, fenetila e semelhantes. Grupamentos aralquila conforme usado aqui, neste requerimento de patente, pode incluir opcionalmente grupamentos substituintes adicionais fixados aos grupamentos alquila, o arila ou ambos que formam o grupo radical.

O termo "radical heterocíclico" conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se refere a um sistema de anéis mono-, ou policíclicos radical que inclui no mínimo um heteroátomo e é insaturado, parcialmente saturado ou totalmente saturado, deste modo incluindo grupamentos heteroarila. Heterocíclico também pretende incluir sistemas de anéis fundidos em que um ou mais dos anéis fundidos contêm no mínimo um heteroátomo e os outros anéis podem conter um ou mais heteroátomos ou opcionalmente não contêm heteroátomos. Um grupo heterocíclico tipicamente inclui no mínimo um átomo selecionado entre enxofre, nitrogênio ou oxigênio. Exemplos de grupamentos heterocíclico incluem, [1,3]dioxolano, pirrolidinila, pirazolinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, piperidinila, piperazinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, quinoxalinila, piridazinonila, tetrahidrofurila e semelhantes. Grupamentos heterocíclicos conforme usado aqui, neste requerimento de patente, pode incluir opcionalmente grupamentos substituintes adicionais.

Os termos "heteroarila" e "heteroaromático," conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se referem a um radical compreendendo um anel aromático mono- ou poli-cíclico, sistema de anéis ou sistema de anéis fundidos em que no mínimo um dos anéis é aromático e inclui um ou mais heteroátomos. Heteroarila também pretende incluir sistemas de anéis fundidos incluindo sistemas onde um ou mais dos anéis fundidos não contêm heteroátomos. Grupamentos heteroarila tipicamente incluem um átomo do anel selecionado entre enxofre, nitrogênio ou oxigênio. Exemplos de grupamentos heteroarila incluem, mas não estão limitados a, piridinila, pirazinila, pirimidinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, isooxazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, tiofenila, furanila, quinolinila, isoquinolinila, benzimi-

dazolila, benzooxazolila, quinoxalinila, e semelhantes. Radicais heteroarila podem ser fixados a uma molécula precursora diretamente ou através de uma porção de ligação tal como um grupo alifático ou heteroátomo. Grupamentos heteroarila conforme usado aqui, neste requerimento de patente, pode incluir opcionalmente grupamentos substituintes adicionais.

O termo "heteroarilalquila" conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se refere a um grupo heteroarila conforme previamente definido tendo um radical alquila que pode fixar o grupo heteroarilalquila a uma molécula precursora. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, piridinilmetila, pirimidiniletila, naptiridinilpropila e semelhantes. Grupamentos heteroarilalquila conforme usado aqui, neste requerimento de patente, pode incluir opcionalmente grupamentos substituintes adicionais sobre uma ou ambas das porções heteroarila ou alquila.

O termo "estrutura mono- ou poli cíclica" conforme usado na presente invenção inclui todos os sistemas de anéis que são únicos ou policíclicos tendo anéis que são fundidos ou ligados e pretende ser inclusivo de sistemas de anel único e mistos selecionados individualmente entre alifático, alicíclico, arila, heteroarila, aralquila, arilalquila, heterocíclico, heteroarila, heteroaromático, heteroarilalquila. As estruturas mono- e policíclicas referidas podem conter anéis que são uniformes ou têm graus variáveis de saturação incluindo totalmente saturados, parcialmente saturados ou totalmente insaturados. Cada anel pode compreender átomos do anel selecionados entre C, N, O e S para dar origem a anéis heterocíclicos bem como anéis compreendendo somente átomos do anel de C os quais podem estar presentes em um motivo misto tal como, por exemplo, benzimidazol em que um anel tem somente átomos do anel de carbono e o anel fundido tem dois átomos de nitrogênio. As estruturas mono- e policíclicas podem ser adicionalmente substituídas com grupamentos substituintes tais como, por exemplo, ftalimida o qual tem dois grupamentos =O fixados a um dos anéis. Em outro aspecto, estruturas mono- e policíclicas podem ser fixadas a uma molécula precursora diretamente através de um átomo do anel, através de um grupo substituinte ou uma porção de ligação bifuncional.

O termo "acila," conforme usado aqui, neste requerimento de patente, se refere a um radical formado por remoção de um grupo oxidrila de um ácido orgânico e tem a fórmula geral -C(O)-X onde X é tipicamente alifático, alicíclico ou aromático. Exemplos incluem carbonilas alifáticas, carbonilas aromáticas, sulfonilas alifáticas, sulfinilas aromáticas, sulfinilas alifáticas, fosfatos aromáticos, fosfatos alifáticos e semelhantes. Grupamentos acila conforme usado aqui, neste requerimento de patente, pode incluir opcionalmente grupamentos substituintes adicionais.

O termo "hidrocarbila" inclui grupamentos compreendendo C, O e H. São incluídos grupamentos retos, ramificados e cíclicos tendo qualquer grau de saturação. Os grupamentos hidrocarbila referidos podem incluir um ou mais heteroátomos selecionados entre N, O e S e podem ser adicionalmente mono- ou polissubstituídos com um ou mais grupamentos substituintes.

Os termos "substituinte" e "grupo substituinte" conforme usado aqui, neste requerimento de patente, incluem grupamentos que são tipicamente adicionados a outros grupamentos ou compostos precursores para reforçar propriedades desejadas ou dar efeitos desejados. Grupamentos substituintes podem ser protegidos ou não protegidos e podem ser adicionados a um sítio disponível ou a muitos sítios disponíveis em um composto precursor. Grupamentos substituintes também podem ser adicionalmente substituídos com outros grupamentos substituintes e podem ser fixados diretamente ou através de um grupo de ligação tal como um grupo alquila ou hidrocarbila a um composto precursor. Os grupamentos referidos incluem sem limitação halogeno, oxidrila, alquila, alquenila, alquinila, acila (-$C(O)R_{aa}$), carboxila (-$C(O)O$-R_{aa}), grupamentos alifáticos, grupamentos alicíclicos, alcóxi, oxo (-O-R_{aa}) substituído, arila, aralquila, heterocíclico, heteroarila, heteroarilalquila, amino (-$NR_{bb}R_{cc}$), imino (=NR_{bb}), amido (-$C(O)NR_{bb}R_{cc}$ ou -$N(R_{bb})C(O)R_{aa}$), azido (-N_3), nitro (-NO_2), ciano (-CN), carbamido (-$OC(O)NR_{bb}R_{cc}$ ou -$N(R_{bb})C(O)OR_{aa}$), ureído (-$N(R_{bb})C(O)NR_{bb}R_{cc}$), tioureído (-$N(R_{bb})C(S)NR_{bb}R_{cc}$), guanidinila (-$N(R_{bb})C(=NR_{bb})NR_{bb}R_{cc}$), amidinila (-$C(=NR_{bb})NR_{bb}R_{cc}$ ou -$N(R_{bb})C(NR_{bb})R_{aa}$), tiol (-$SR_{bb}$), sulfinila (-$S(O)R_{bb}$),

sulfonila ($-S(O)_2R_{bb}$), sulfonamidila ($-S(O)_2NR_{bb}R_{cc}$ ou $-N(R_{bb})S(O)_2R_{bb}$) e grupamentos conjugados. Em que cada R_{aa}, R_{bb} e R_{cc} é, independentemente, H, um grupo químico funcional opcionalmente ligado ou um grupo substituinte adicional com uma lista preferencial incluindo sem limitação H, alquila, alquenila, alquinila, alifático, alcóxi, acila, arila, aralquila, heteroarila, alicíclico, heterocíclico e heteroarilalquila.

B. Alguns Compostos Oligoméricos

Em algumas modalidades, é desejável modificar quimicamente compostos oligoméricos, comparados com oligômeros que ocorrem naturalmente, tais como DNA ou RNA. Algumas das modificações referidas alteram a atividade do composto oligomérico. Algumas das modificações químicas referidas podem alterar a atividade, por exemplo: aumentando a atividade de um composto anti-sentido por seu ácido nucléico alvo, aumentando sua resistência à uma ou mais nucleases, e/ou alterando a farmacocinética ou distribuição tecidual do composto oligomérico. Em alguns casos, o uso de químicas que aumentarm a afinidade de um composto oligomérico por seu alvo pode possibilitar o uso de compostos oligoméricos mais curtos.

1. Alguns Monômeros

Em determinada modalidade, compostos oligoméricos compreendem um ou mais monômeros modificados. Em algumas modalidades referidas, compostos oligoméricos compreendem um ou mais monômeross de alta afinidade. Em algumas modalidades, o monômero de alta afinidade referido é selecionado entre monômeros (por exemplo, nucleosídeos e nucleotídeos) compreendendo açúcares 2'-modificados, incluindo, mas não limitados a: BNA's e monômeros (por exemplo, nucleosídeos e nucleotídeos) com 2'-substituintes tais como alila, amino, azido, tio, O-alila, $O\text{-}C_1\text{-}C_{10}$ alquila, $-OCF_3$, $O\text{-}(CH_2)_2\text{-}O\text{-}CH_3$, $2'\text{-}O(CH_2)_2SCH_3$, $O\text{-}(CH_2)_2\text{-}O\text{-}N(R_m)(R_n)$, ou $O\text{-}CH_2\text{-}C(=O)\text{-}N(R_m)(R_n)$, onde cada R_m e R_n é, independentemente, H ou $C_1\text{-}C_{10}$ alquila substituída ou não-substituída.

Em algumas modalidades, os compostos oligoméricos incluindo, mas não limitados à compostos anti-sentido curtos da presente invenção, compreendem um ou mais monômeros de alta afinidade contanto que o

composto oligomérico não compreenda um nucleotídeo compreendendo um 2'-O$(CH_2)_nH$, em que n é um a seis.

Em algumas modalidades, os compostos oligoméricos incluindo, mas não limitados à compostos anti-sentido curtos da presente invenção, compreendem um ou mais de alta afinidade contanto que o composto oligomérico não compreenda um nucleotídeo compreendendo um 2'-OCH_3 ou um 2'-O$(CH_2)_2OCH_3$.

Em algumas modalidades, os compostos oligoméricos incluindo, mas não limitados à compostos anti-sentido curtos da presente invenção, compreendem um ou mais de alta afinidade contanto que o composto oligomérico não compreenda um α-L-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA.

Em algumas modalidades, os compostos oligoméricos incluindo, mas não limitados à compostos anti-sentido curtos da presente invenção, compreendem um ou mais de alta afinidade contanto que o composto oligomérico não compreenda um β-D-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA.

Em algumas modalidades, os compostos oligoméricos incluindo, mas não limitados à compostos anti-sentido curtos da presente invenção, compreendem um ou mais de alta afinidade contanto que o composto oligomérico não compreenda um α-L-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA ou um β-D-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA.

a. Algumas Nucleobases

A porção base que ocorre naturalmente de um nucleosídeo é tipicamente uma base heterocíclica. As duas classes mais comuns de semelhantes bases heterocíclicas são as purinas e as pirimidinas. Para os nucleosídeos que incluem um açúcar pentofuranosila, um grupo fosfato pode ser ligado à porção 2', 3' ou 5' oxidrila do açúcar. Ao formar oligonucleotídeos, os grupamentos fosfato ligam de modo covalente nucleosídeos adjacentes uns aos outros para formar um composto polimérico linear. Dentro de oligonucleotídeos, os grupamentos fosfato são referidos comumente como formando a espinha dorsal internucleotídeo do oligonucleotídeo. A ligação que ocorre naturalmente ou espinha dorsal de RNA e de DNA é uma ligação fosfodiéster 3' a 5'.

Além de nucleobases "não modificadas" ou "naturais" tais como as nucleobases de purina adenina (A) e guanina (G), e as nucleobases de pirimidina timina (T), citosina (C) e uracila (U), muitas nucleobases modificadas ou miméticos de nucleobase de conhecimento daqueles versados na técnica são receptivas com os compostos descritos aqui, neste requerimento de patente. Em algumas modalidades, uma nucleobase modificada é uma nucleobase que é bastante similar em estrutura à nucleobase precursora, tal como por exemplo uma 7-deaza purina, uma 5-metila citosina, ou um G-clamp. Em algumas modalidades, mimético de nucleobase inclui estruturas mais complicadas, tais como, por exemplo, um mimético de nucleobase de fenoxazina tricíclica. Métodos para preparação das nucleobases modificadas mencionadas acima são de conhecimento geral daqueles versados na técnica.

b. Alguns Açúcares

Compostos oligoméricos proporcionados aqui, neste requerimento de patente, podem compreender um ou mais monômeros, incluindo um nucleosídeo ou nucleotídeo, tendo uma porção açúcar modificada. Por exemplo, o anel de açúcar furanosila de um nucleosídeo pode ser modificado em uma série de modos incluindo, mas não limitados a, adição de um grupo substituinte, ligação de dois átomos de anel não-geminal para formar um ácido nucléico bicíclico (BNA).

Em algumas modalidades, compostos oligoméricos compreendem um ou mais monômeros que é um BNA. Em algumas modalidades referidas, BNAs incluem, mas não estão limitados a, (A) α-L-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, (B) β-D-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, (C) Etilenoóxi (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, (D) Aminoóxi (4'-CH_2-O-N(R)-2') BNA e (E) Oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA, conforme representado na Figura 1.

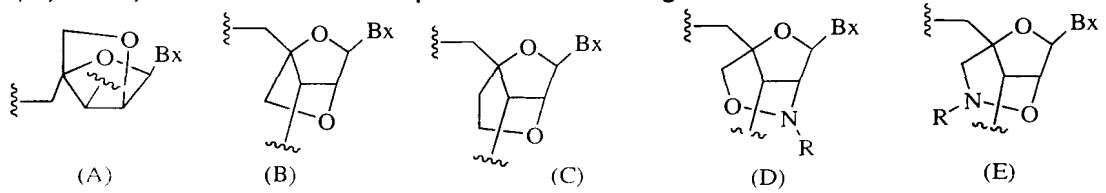


Figura 1. Algumas Estruturas de BNA

Em algumas modalidades, compostos de BNA incluem, mas não

estão limitados a, compostos tendo no mínimo uma ponte entre a posição 4' e a 2' do açúcar em que cada uma dsa pontes independentemente compreende 1 ou de 2 a 4 grupamentos ligados independentemente selecionados entre $-[C(R_1)(R_2)]_n-$, $-C(R_1)=C(R_2)-$, $-C(R_1)=N-$, $-C(=NR_1)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_1)_2-$, $-S(=O)_x-$ e $-N(R_1)-$;

em que:

x é 0, 1, ou 2;

n é 1, 2, 3, ou 4;

cada R_1 e R_2 é, independentemente, H, um grupo protetor, oxidrila, C_1-C_{12} alquila, C_1-C_{12} alquila substituída, C_2-C_{12} alquenila, C_2-C_{12} alquenila substituída, C_2-C_{12} alquinila, C_2-C_{12} alquinila substituída, C_5-C_{20} arila, C_5-C_{20} arila substituída, radical heterociclo, radical heterociclo substituído, heteroarila, heteroarila substituído, radical C_5-C_7 alicíclico, radical C_5-C_7 alicíclico substituído, halogeno, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, acila (C(=O)-H), acila substituída, CN, sulfonila ($S(=O)_2$-J_1), ou sulfoxila (S(=O)-J_1); e

cada J_1 e J_2 é, independentemente, H, C_1-C_{12} alquila, C_1-C_{12} alquila substituída, C_2-C_{12} alquenila, C_2-C_{12} alquenila substituída, C_2-C_{12} alquinila, C_2-C_{12} alquinila substituída, C_5-C_{20} arila, C_5-C_{20} arila substituída, acila (C(=O)-H), acila substituída, um radical heterociclo, um radical heterociclo substituído, C_1-C_{12} aminoalquila, C_1-C_{12} aminoalquila substituída ou um grupo protetor.

Em uma modalidade, cada uma das pontes dos compostos de BNA é, independentemente, $-[C(R_1)(R_2)]_n-$, $-[C(R_1)(R_2)]_n-O-$, $-C(R_1R_2)-N(R_1)-O-$ ou $-C(R_1R_2)-O-N(R_1)-$. Em outra modalidade, cada uma das referidas pontes é, independentemente, 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2', 4'-CH_2-O-$N(R_1)$-2' e 4'-CH_2-$N(R_1)$-O-2'- em que cada R_1 é, independentemente, H, um grupo protetor ou C_1-C_{12} alquila.

Alguns BNA's foram preparados e revelados na literatura de patente bem como em literatura científica (Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; patente internacional Nº WO 94/14226; patente internacional Nº WO 2005/021570; Singh et al., J. Org.

Chem., 1998, 63, 10035-10039; Exemplos de patentes dos Estados Unidos emitidas e requerimentos publicados que revelam BNAs incluem, por exemplo, as Patentes dos Estados Unidos Nos. 7.053.207; 6.268.490; 6.770.748; 6.794.499; 7.034.133; e 6.525.191; e a Publicação Pré-Concessão de Patente dos Estados Unidos Nos. 2004-0171570; 2004-0219565; 2004-0014959; 2003-0207841; 2004-0143114; e 20030082807.

Também são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, BNAs nos quais o grupo 2'-hidroxila do anel de açúcar ribosila é ligado ao átomo de carbono 4' do anel de açúcar deste modo formando uma ligação metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') para formar a porção açúcar bicíclica (revisada em Elayadi *et al., Curr. Opinion Invens. Drugs,* 2001, 2, 558-561; Braasch *et al., Chem. Biol.,* 2001, *8* 1-7; e Orum *et al., Curr. Opinion Mol. Ther.,* 2001, *3,* 239-243; vide também as Patentes dos Estados Unidos: N^{os} 6.268.490 e 6.670.461). A ligação pode ser um grupo metileno (-CH_2-) ligado o átomo de oxigênio 2' e o átomo de carbono 4', para o qual o termo metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA é usado para a porção bicíclica; no caso de um grupo etileno nesta posição, é usado o termo etilenoóxi (4'-CH_2CH_2-O-2') BNA (Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456: Morita *et al., Bioorganic Medicinal Chemistry*, 2003, *11*, 2211-2226). Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA e outros análogos de açúcares bicíclicos apresentam estabilidades térmicas dúplex muito elevadas com DNA e RNA complementares (Tm = +3 a +10º C), estabilidade para degradação 3'-exonucleolítica e boas propriedades de solubilidade. Foram descritos oligonucleotídeos anti-sentido potentes e não tóxicos compreendendo BNAs (Wahlestedt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, 97, 5633-5638).

Um isômero de metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA que também foi discutido é alfa-L- metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA o qual se mostrou que tem estabilidade superior contra uma 3'-exonuclease. Os alfa-L- metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA's foram incorporados em gápmeros anti-sentido e quimeras que apresentaram potente atividade anti-sentido (Frieden *et al., Nucleic Acids Research,* 2003, *21*, 6365-6372).

A síntese e a preparação de monômeros de metilenoóxi (4'-CH_2-

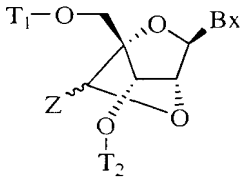
O-2') BNA adenina, citosina, guanina, 5-metila-citosina, timina e uracila, junto com sua oligomerização, e propriedades de reconhecimento de ácido nucléico foram descritas (Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630). BNAs e preparação dos mesmos também estão descritos na patente internacional Nº WO 98/39352 e na patente internacional Nº WO 99/14226.

Também foram preparados análogos de metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, fosforotioato- metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA e 2'-tio-BNAs (Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222). A preparação de análogos de nucleosídeos entrelaçados compreendendo dúplices oligodesoxirribonucleotídicos como substratos para ácido nucléico polimerases também foi descrita (Wengel et al., WO 99/14226). Além disso, a síntese de 2'-amino-BNA, um novo análogo de oligonucleotídeo de alta afinidade restrito conformacionalmente foi descrita na técnica (Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039). Além disso, 2'-Amino- e 2'-metilamino-BNA's foram preparados e a estabilidade térmica de seus dúplices com filamentos de RNA e DNA complementares foi previamente reportada.

Porções açúcares modificados são de conhecimento geral e podem ser usadas para alterar, tipicamente aumentar, a afinidade do composto anti-sentido por seu alvo e/ou aumentar a resistência à nuclease. Uma lista típica de açúcares modificados preferenciais inclui mas não está limitada a açúcares modificados bicíclicos (BNA's), incluindo metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA e etilenoóxi (ponte 4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA; açúcares substituídos, especialmente açúcares 2'-substituídos tendo um grupo substituinte 2'-F, 2'-OCH_3 ou um 2'-$O(CH_2)_2$-OCH_3; e açúcares 4'-tio modificados. Açúcares também podem ser substituídos com grupamentos açúcar-miméticos entre outros. Métodos para a preparação de açúcares modificados são de conhecimento geral daqueles versados na técnica. Algumas patentes e publicações representativas que ensinam a preparação de semelhantes açúcares modificados incluem, mas não estão limitadas a, as Patentes dos Estados Unidos Nºs: 4.981.957; 5.118.800; 5.319.080; 5.359.044; 5.393.878; 5.446.137; 5.466.786; 5.514.785; 5.519.134; 5.567.811; 5.576.427; 5.591.722; 5.597.909; 5.610.300; 5.627.053; 5.639.873; 5.646.265; 5.658.873;

5.670.633; 5.792.747; 5.700.920; 6.531.584; e 6.600.032; e a patente internacional Nº WO 2005/121371.

Em algumas modalidades, BNA's incluem nucleosídeo bicíclico tendo a fórmula:



em que:

Bx é uma porção de base heterocíclica;

T_1 é H ou um grupo protetor oxidrila;

T_2 é H, um grupo protetor oxidrila ou um grupo fósforo reativo;

Z é C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_1-C_6 alquila substituída, C_2-C_6 alquenila substituída, C_2-C_6 alquinila substituída, acila, acila substituída, ou amida substituída.

Em uma modalidade, cada um dos grupamentos substituídos, é, independentemente, mono- ou polissubstituído com grupamentos substituintes opcionalmente protegidos selecionados independentemente entre halogeno, oxo, oxidrila, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ e CN, em que cada J_1, J_2 e J_3 é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila, e X é O, S ou NJ_1.

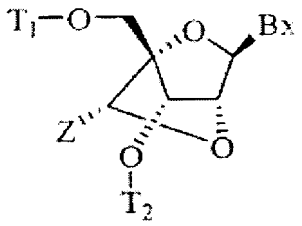
Em algumas modalidades referidas, cada um dos grupamentos substituídos, é, independentemente, mono- ou polissubstituído com grupamentos substituintes selecionados independentemente entre halogeno, oxo, oxidrila, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, e $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$, em que cada uma J_1, J_2 e J_3 é, independentemente, H, C_1-C_6 alquila, ou C_1-C_6 alquila substituída e X é O ou NJ_1.

Em algumas modalidades, o grupo Z é C_1-C_6 alquila substituída com um ou mais X^x, em que cada X^x é independentemente OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ ou CN; em que cada uma J_1, J_2 e J_3 é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila, e X é O, S ou NJ_1. Em outra modalidade, o grupo Z é C_1-C_6 alquila substituída com um ou mais X^x, em que cada X^x é independentemente halo (por exemplo, fluoro), oxidrila, alcóxi

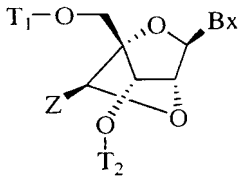
(por exemplo, CH_3O-), alcóxi substituído ou azido.

Em algumas modalidades, o grupo Z é $-CH_2X^x$, em que X^x é OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ ou CN; em que cada uma J_1, J_2 e J_3 é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila, e X é O, S ou NJ_1. Em outra modalidade, o grupo Z é $-CH_2X^x$, em que X^x é halo (por exemplo, fluoro), oxidrila, alcóxi (por exemplo, CH_3O-) ou azido.

Em algumas modalidades referidas, o grupo Z está na (*R*)-configuração:



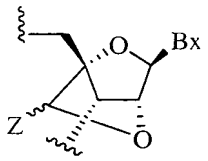
Em algumas modalidades referidas, o grupo Z está na (*S*)-configuração:



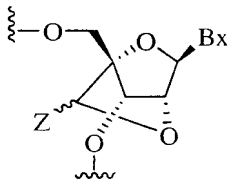
Em algumas modalidades, cada T_1 e T_2 é um grupo protetor oxidrila. Uma lista preferencial de grupamentos protetores oxidrila inclui benzila, benzoíla, 2,6-diclorobenzila, t-butildimetilsilila, t-butildifenilsilila, mesilato, tosilato, dimetoxitritila (DMT), 9-fenilxantina-9-ila (Pixila) e 9-(p-metoxifenila)xantina-9-ila (MOX). Em algumas modalidades, T_1 é um grupo protetor oxidrila selecionado entre acetila, benzila, t-butildimetilsilila, t-butildifenilsilila e dimetoxitritila em que um grupo protetor oxidrila mais preferencial é T_1 é 4,4'-dimetoxitritila.

Em algumas modalidades, T_2 é um grupo fósforo reativo em que grupamentos fósforo reativos preferenciais incluem diisopropilcianoetóxi fosforamidita e H-fosfonato. Em algumas modalidades T_1 é 4,4'-dimetoxitritila e T_2 é diisopropilcianoetóxi fosforamidita.

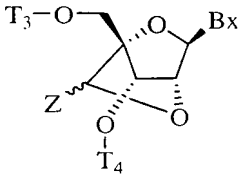
Em algumas modalidades, compostos oligoméricos têm no mínimo um monômero da fórmula:



ou da fórmula:



ou da fórmula:



em que

Bx é uma porção de base heterocíclica;

T_3 é H, um grupo protetor oxidrila, um grupo conjugado ligado ou um grupo de ligação internucleosídeos fixado a um nucleosídeo, um nucleotídeo, um oligonucleosídeo, um oligonucleotídeo, uma subunidade monomérica ou um composto oligomérico;

T_4 é H, um grupo protetor oxidrila, um ligado grupo conjugado ou um grupo de ligação internucleosídeos fixado a um nucleosídeo, um nucleotídeo, um oligonucleosídeo, um oligonucleotídeo, uma subunidade monomérica ou um composto oligomérico;

em que no mínimo um de T_3 e T_4 é um grupo de ligação internucleosídeos fixado a um nucleosídeo, um nucleotídeo, um oligonucleosídeo, um oligonucleotídeo, uma subunidade monomérica ou um composto oligomérico; e

Z é C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_1-C_6 alquila substituída, C_2-C_6 alquenila substituída, C_2-C_6 alquinila substituída, acila, acila substituída, ou amida substituída.

Em uma modalidade, cada um dos grupamentos substituídos, é, independentemente, mono- ou polissubstituído com grupamentos substituintes opcionalmente protegidos selecionados independentemente entre halogeno, oxo, oxidrila, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$,

$NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ e CN, em que cada J_1, J_2 e J_3 é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila, e X é O, S ou NJ_1.

Em uma modalidade, cada um dos grupamentos substituídos, é, independentemente, mono- ou polissubstituído com grupamentos substituintes selecionados independentemente entre halogeno, oxo, oxidrila, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, e $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$, em que cada J_1, J_2 e J_3 é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila, e X é O ou NJ_1.

Em algumas modalidades referidas, no mínimo um Z é C_1-C_6 alquila ou C_1-C_6 alquila substituída. Em algumas modalidades, cada Z é, independentemente, C_1-C_6 alquila ou C_1-C_6 alquila substituída. Em algumas modalidades, no mínimo um Z é C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, cada Z é, independentemente, C_1-C_6 alquila. Em algumas modalidades, no mínimo um Z é metila. Em algumas modalidades, cada Z é metila. Em algumas modalidades, no mínimo um Z é etila. Em algumas modalidades, cada Z é etila. Em algumas modalidades, no mínimo um Z é C_1-C_6 alquila substituída. Em algumas modalidades, cada Z é, independentemente, C_1-C_6 alquila substituída. Em algumas modalidades, no mínimo um Z é metila substituída. Em algumas modalidades, cada Z é metila substituída. Em algumas modalidades, no mínimo um Z é etila substituída. Em algumas modalidades, cada Z é etila substituída.

Em algumas modalidades, no mínimo um grupo substituinte é C_1-C_6 alcóxi (por exemplo, no mínimo um Z é C_1-C_6 alquila substituída com um ou mais C_1-C_6 alcóxi). Em outra modalidade, cada grupo substituinte é, independentemente, C_1-C_6 alcóxi (por exemplo, cada Z é, independentemente, C_1-C_6 alquila substituída com um ou mais C_1-C_6 alcóxi).

Em algumas modalidades, no mínimo um grupo substituinte C_1-C_6 alcóxi é CH_3O- (por exemplo, no mínimo um Z é CH_3OCH_2-). Em outra modalidade, cada grupo substituinte C_1-C_6 alcóxi é CH_3O- (por exemplo, cada Z é CH_3OCH_2-).

Em algumas modalidades, no mínimo um grupo substituinte é halogeno (por exemplo, no mínimo um Z é C_1-C_6 alquila substituída com um ou mais halogeno). Em algumas modalidades, cada um grupo substituinte é,

independentemente, halogeno (por exemplo, cada Z é, independentemente, C_1-C_6 alquila substituída com um ou mais halogeno). Em algumas modalidades, no mínimo um grupo substituinte halogeno é fluoro (por exemplo, no mínimo um Z é CH_2FCH_2-, CHF_2CH_2- ou CF_3CH_2-). Em algumas modalidades, cada grupo substituinte halo é fluoro (por exemplo, cada Z é, independentemente, CH_2FCH_2-, CHF_2CH_2- ou CF_3CH_2-).

Em algumas modalidades, no mínimo um grupo substituinte é oxidrila (por exemplo, no mínimo um Z é C_1-C_6 alquila substituída com uma ou mais oxidrilas). Em algumas modalidades, cada um grupo substituinte é, independentemente, oxidrila (por exemplo, cada Z é, independentemente, C_1-C_6 alquila substituída com uma ou mais oxidrilas). Em algumas modalidades, no mínimo um Z é $HOCH_2$-. Em outra modalidade, cada Z é $HOCH_2$-.

Em algumas modalidades, no mínimo um Z é CH_3-, CH_3CH_2-, CH_2OCH_3-, CH_2F- ou $HOCH_2$-. Em algumas modalidades, cada Z é, independentemente, CH_3-, CH_3CH_2-, CH_2OCH_3-, CH_2F- ou $HOCH_2$-.

Em algumas modalidades, no mínimo um grupo Z é C_1-C_6 alquila substituída com um ou mais X^x, em que cada X^x é, independentemente, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ ou CN; em que cada J_1, J_2 e J_3 é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila, e X é O, S ou NJ_1. Em outra modalidade, no mínimo um grupo Z é C_1-C_6 alquila substituída com um ou mais X^x, em que cada X^x é, independentemente, halo (por exemplo, fluoro), oxidrila, alcóxi (por exemplo, CH_3O-) ou azido.

Em algumas modalidades, cada grupo Z é, independentemente, C_1-C_6 alquila substituída com um ou mais X^x, em que cada X^x é independentemente OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ ou CN; em que cada uma J_1, J_2 e J_3 é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila, e X é O, S ou NJ_1. Em outra modalidade, cada grupo Z é, independentemente, C_1-C_6 alquila substituída com um ou mais X^x, em que cada X^x é independentemente halo (por exemplo, fluoro), oxidrila, alcóxi (por exemplo, CH_3O-) ou azido.

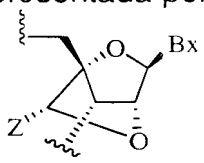
Em algumas modalidades, no mínimo um grupo Z é $-CH_2X^x$, em que X^x é OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ ou

CN; em que cada uma J_1, J_2 e J_3 é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila, e X é O, S ou NJ_1 Em algumas modalidades, no mínimo um grupo Z é $-CH_2X^x$, em que X^x é halo (por exemplo, fluoro), oxidrila, alcóxi (por exemplo, CH_3O-) ou azido.

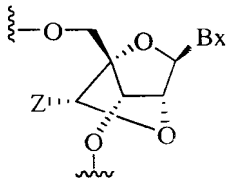
Em algumas modalidades, cada grupo Z é, independentemente, $-CH_2X^x$, em que cada X^x é, independentemente, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ ou CN; em que cada uma J_1, J_2 e J_3 é, independentemente, H ou C_1-C_6 alquila, e X é O, S ou NJ_1. Em outra modalidade, cada grupo Z é, independentemente, $-CH_2X^x$, em que cada X^x é, independentemente, halo (por exemplo, fluoro), oxidrila, alcóxi (por exemplo, CH_3O-) ou azido.

Em algumas modalidades, no mínimo um Z é CH_3-. Em outra modalidade, cada Z é, CH_3-.

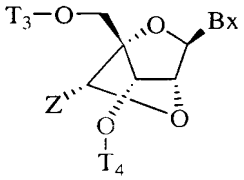
Em algumas modalidades, o grupo Z de no mínimo um monômero está na (*R*)- configuração representada pela fórmula:



ou a fórmula:

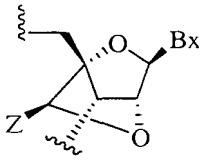


ou a fórmula:

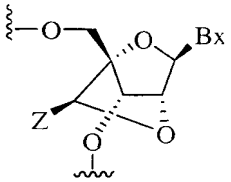


Em algumas modalidades, o grupo Z de cada uma monômero da fórmula está na (*R*)- configuração.

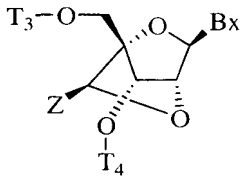
Em algumas modalidades, o grupo Z de no mínimo um monômero está na (*S*)- configuração representada pela fórmula:



ou a fórmula:



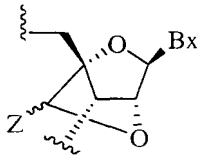
ou a fórmula:



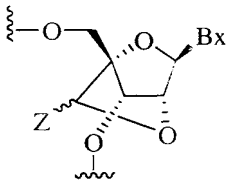
Em algumas modalidades, o grupo Z de cada monômero da fórmula está na (*S*)- configuração.

Em algumas modalidades, T_3 é H ou um grupo protetor oxidrila. Em algumas modalidades, T_4 é H ou um grupo protetor oxidrila. Em uma modalidade adicional T_3 é um grupo de ligação internucleosídeos fixado a um nucleosídeo, um nucleotídeo ou uma subunidade monomérica. Em algumas modalidades, T_4 é um grupo de ligação internucleosídeos fixado a um nucleosídeo, um nucleotídeo ou uma subunidade monomérica. Em algumas modalidades, T_3 é um grupo de ligação internucleosídeos fixado a um oligonucleosídeo ou um oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, T_4 é um grupo de ligação internucleosídeos fixado a um oligonucleosídeo ou um oligonucleotídeo. Em algumas modalidades, T_3 é um grupo de ligação internucleosídeos fixado a um composto oligomérico. Em algumas modalidades, T_4 é um grupo de ligação internucleosídeos fixado a um composto oligomérico. Em algumas modalidades, no mínimo um de T_3 e T_4 compreende um grupo de ligação internucleosídeos selecionado entre fosfodiéster ou fosforotioato.

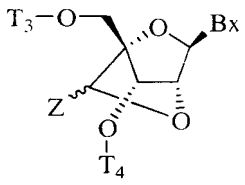
Em algumas modalidades, compostos oligoméricos têm no mínimo uma região de no mínimo dois monômeros contíguos da fórmula:



ou da fórmula:



ou da fórmula:



a .

Em algumas modalidades, o composto oligomérico compreende no mínimo duas regiões de no mínimo dois monômeros contíguos da fórmula acima. Em algumas modalidades, o composto oligomérico compreende um composto oligomérico com gap. Em algumas modalidades, o composto oligomérico compreende no mínimo uma região de a partir de cerca de 8 a cerca de 14 β-D-2'-deoxirribofuranosila nucleosídeos contíguos. Em algumas modalidades, o composto oligomérico compreende no mínimo uma região de a partir de cerca de 9 a cerca de 12 β-D-2'-deoxirribofuranosila nucleosídeos contíguos.

Em algumas modalidades, monômeros incluem miméticos de açúcares. Em algumas modalidades referidas, um mimético é usado ao invés do açúcar ou combinação de açúcar-ligação internucleosídeos, e a nucleobase é mantida para hibridização a um alvo selecionado. Exemplos típicos de alguns miméticos de açúcares incluem, mas não estão limitados a, ciclohexenila ou morfolino. Exemplos típicos de um mimético para uma combinação de açúcar-ligação internucleosídeos incluem, mas não estão limitados a, ácidos nucléicos peptídicos (PNA) e grupamentos morfolino ligados por ligações aquirais não carregadas. Em alguns casos um mimético é usado ao invés da nucleobase. Miméticos de nucleobases típicos são de conhecimento geral na técnica e incluem, mas não estão limitados a, análogos de fenoxazina tricíclicos e bases universais (Berger et al., Nuc Acid Res. 2000, 28:2911-14, incorporado aqui, a este requerimento de patente, por meio de referência). Métodos de síntese de miméticos de açúcares, nucleosídeos e

nucleobases são de conhecimento geral daqueles versados na técnica.

3. Ligações Monoméricas

São descritos aqui, neste requerimento de patente, grupamentos de ligação que ligam monômeros (incluindo, mas não limitados a, nucleosídeos e nucleotídeos modificados e não modificados) juntos, deste modo formando um composto oligomérico. As duas classes principais de grupamentos de ligação são definidas pela presença ou ausência de um átomo de fósforo. Ligações contendo fósforo típicas incluem, mas não estão limitadas a, fosfodiésteres (P=O), fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidato, e fosforotioatos (P=S). Grupamentos de ligação não contendo fósforo típicos incluem, mas não estão limitados a, metilenometilimino ($-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$), tiodiéster (-O-C(O)-S-), tionocarbamato (-O-C(O)(NH)-S-); siloxano (-O-Si(H)2-O-); e N,N'-dimetilhidrazina ($-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-$). Compostos oligoméricos tendo grupamentos de ligação não-fósforo são referidos como oligonucleosídeos. Ligações modificadas, comparadas com ligações fosfodiésteres naturais, podem ser usadas para alterar, tipicamente aumentar, a resistência à nuclease do composto oligomérico. Em algumas modalidades, ligações tendo um átomo quiral podem ser preparadas algumas misturas racêmicas, como enantiômeros separados. Ligações quirais típicas incluem, mas não estão limitadas a, alquilfosfonatos e fosforotioatos. Métodos de preparação de ligações contendo fósforo e não contendo fósforo são de conhecimento geral daqueles versados na técnica.

Os compostos oligoméricos descritos aqui, neste requerimento de patente, contêm um ou mais centros assimétricos e deste modo dão origem a enantiômeros, diastereômeros, e outras configurações estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R) ou (S), □ ou □ tal como para anômeros de açúcares, ou como (D) ou (L) tal como para aminoácidos et al. Incluídos nos compostos anti-sentido são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, todos os isômeros possíveis referidos, bem como suas formas racêmicas e oticamente puras.

4. Compostos Oligoméricos

Em algumas modalidades, são proporcionados aqui, neste re-

querimento de patente, compostos oligoméricos tendo grupamentos fósforo reativos úteis para formar ligações incluindo por exemplo ligações internucleosídeos fosforotioato e fosfodiéster. Métodos de preparação e/ou purificação de precursores ou compostos oligoméricos não são uma limitação das composições ou métodos proporcionados aqui, neste requerimento de patente. Métodos síntese e purificação de compostos oligoméricos incluindo DNA, RNA, oligonucleotídeos, oligonucleosídeos, e compostos anti-sentido são de conhecimento geral daqueles versados na técnica.

De modo geral, compostos oligoméricos compreendem uma pluralidade de subunidades monoméricas encadeadas juntas por grupamentos de ligação. Exemplos não limitantes de compostos oligoméricos incluem primers, sondas, compostos anti-sentido, oligonucleotídeos anti-sentido, oligonucleotídeos de seqüências guias externas (EGS), unidores alternados, e siRNAs. Deste modo, estes compostos podem ser introduzidos sob a forma de filamento único, de filamento duplo, circular, ramificado ou hairpinas e podem conter elementos estruturais tais como saliências ou loops internos ou terminais. Compostos oligoméricos de filamento duplo podem ser dois filamentos hibridizados para formar compostos de filamento duplo ou um único filamento com suficiente auto complementaridade para possiblitar hibridização e formação de um composto totalmente ou parcialmente de filamento duplo.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona quiméricos compostos oligoméricos. Em algumas modalidades referidas, quiméricos compostos oligoméricos são oligonucleotídeos quiméricos. Em algumas modalidades referidas, os oligonucleotídeos quiméricos compreendem nucleotídeos diferentemente modificados. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos quiméricos são oligonucleotídeos anti-sentido de espinha dorsal mista.

Em geral, um quimérico composto oligomérico terá nucleosídeos modificados que podem estar em posições isolada ou agrupados juntos em regiões que definirão um motivo particular. Qualquer combinação de modificações e/ou grupamentos miméticos pode compreender um composto oli-

gomérico quimérico conforme descrito aqui, neste requerimento de patente.

Em algumas modalidades, compostos oligoméricos quiméricos tipicamente compreendem no mínimo uma região modificada de modo a conferir resistência aumentada a degradação de nuclease, aumentada captação celular, e/ou aumentada afinidade de ligação para o ácido nucléico alvo. Em algumas modalidades, uma região adicional do composto oligomérico pode servir como um substrato para enzimas capazes de clivar híbridos de RNA:DNA ou RNA:RNA. A título de exemplo, RNase H é uma endonuclease celular que cliva o filamento de RNA de um dúplex RNA:DNA. A ativação da RNase H, portanto, resulta em clivagem do alvo de RNA, deste modo aumentando muito a eficiência de inibição da expressão genética. Conseqüentemente, resultados comparáveis podem freqüentemente ser obtidos com compostos oligoméricos mais curtos quando são usadas quimeras, comparadas com, por exemplo, desoxioligonucleotídeos de fosforotioato hibridizando à mesma região alvo. A clivagem do alvo de RNA pode ser detectada rotineiramente por eletroforese por gel e, caso necessário, técnicas de hibridização de ácido nucléico associadas de conhecimento na arte.

Em algumas modalidades, compostos oligoméricos quiméricos são gápmeros. Em algumas modalidades, quiméricos compostos são compostos anti-sentido curtos. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são gápmeros. Em algumas modalidades referidas, um oligômero anti-sentido de espinha dorsal mista tem um tipo de ligações internucleotídeos em uma ou ambas as asas e um tipo diferente de ligações internucleotídeos no gap. Em algumas modalidades referidas, o oligonucleotídeo anti-sentido de espinha dorsal mista tem ligações fosfodiéster nas asas e ligações fosforotioato no gap. Em algumas modalidades nas quais as ligações internucleotídeos em uma asa são diferentes das ligações internucleotídeos no gap, a ligação internucleotídeos ligando esta asa e o gap é a mesma que a ligação internucleotídeos na asa. Em algumas modalidades nas quais as ligações internucleotídeos em uma asa é diferente das ligações internucleotídeos no gap, a ligação internucleotídeos ligando esta asa e o gap é a mesma que a ligação internucleotídeos no gap.

C. Alguns Compostos Anti-sentido Curtos

São revelados aqui, neste requerimento de patente, compostos anti-sentido curtos de 8 a 16, preferencialmente de 9 a 15, mais preferencialmente de 9 a 14, mais preferencialmente de 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 9 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, os compostos anti-sentido curtos referidos são oligonucleotídeos anti-sentido curtos.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem uma ou mais modificações químicas. Em algumas modalidades referidas, compostos anti-sentido curtos compreendem no mínimo um nucleotídeo modificado. Em algumas modalidades compostos anti-sentido curtos compreendem no mínimo dois ou mais nucleotídeos modificados. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem no mínimo uma ligação internucleotídeos modificada. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são oligonucleotídeos de espinha dorsal mista. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são oligonucleotídeos quiméricos. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos anti-sentido curtos são uniformemente modificados. Em algumas modalidades, oligonucleotídeos anti-sentido curtos compreendem modificações selecionadas independentemente em cada nucleobase e em cada ligação.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são gápmeros curtos. Em algumas modalidades referidas, gápmeros curtos compreendem no mínimo uma modificação de alta afinidade em uma ou mais asas do composto. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem 1 a 3 modificações de alta afinidade em cada asa. Em algumas modalidades, modificações de alta afinidade dos compostos anti-sentido curtos possibilitam uma afinidade alvo similar a, ou mesmo maior do que, a afinidade alvo de compostos anti-sentido mais longos. Em algumas modalidades, os nucleotídeos modificados de alta afinidade são nucleotídeos modificados com açúcar. Os nucleotídeos modificados com açúcar re-

feridos incluem aqueles compreendendo uma ponte entre a posição 4' e 2' do açúcar. Modificações de alta afinidade típicas de açúcar incluem, mas não estão limitadas a, BNAs e outras modificações 2' tais como 2'-MOE. Em uma modalidade alternativa da invenção, a modificação de alta afinidade não é um nucleotídeo modificado com açúcar 2'-O-$(CH_2)_nH$ (n=1-6). Em uma modalidade alternativa adicional, o nucleotídeo modificado de alta afinidade não é um nucleotídeo 2'-OCH_3 ou um 2'-$OCH_2CH_2OCH_3$. Em algumas modalidades, os nucleotídeos modificados de alta afinidade conferem uma ΔT_m de no mínimo 1, no mínimo 1,5, no mínimo 2, no mínimo 2,5, no mínimo 3.0, no mínimo 3,5 ou no mínimo 4,0 graus por nucleotídeo. Algumas modificações de alta afinidade de nucleotídeos são de conhecimento na técnica para aumentar a toxicidade. Conforme mostrado aqui, neste requerimento de patente, compostos anti-sentido curtos tendo um número limitado (geralmente 2 a 6) de modificações de alta afinidade apresentam pouco a nenhum aumento na toxicidade, mas conservam ou aumentam a afinidade para o RNA-alvo, ao mesmo tempo que também reduzindo significativamente a expressão do alvo de RNA. Compostos anti-sentido curtos da invenção podem compreender opcionalmente um grupo conjugado, tal como, por exemplo, colesterol ou C_{16}.

1. Algumas Asas

Em algumas modalidades, os compostos anti-sentido curtos compreendem uma asa 5' e/ou uma asa 3'. Em semelhantes modalidades, as características da asa 3' e as características da asa 5' são selecionadas independentemente. Portanto, em semelhantes modalidades, o número de monômeros na asa 5' e o número de monômeros (extensão) na asa 3' podem ser os mesmos ou podem ser diferentes; as modificações, se houver, na asa 5' podem ser as mesmas que as modificações, se houver, na asa 3' ou semelhantes modificações, se houver, podem ser diferentes; e as ligações monoméricas na asa 5' e as ligações monoméricas na asa 3' podem ser as mesmas ou podem ser diferentes.

Em algumas modalidades uma asa compreende um, dois ou três monômeros (isto é, tem uma extensão de 1, 2, ou 3). Em algumas modalida-

des, os monômeros de uma asa são modificados. Em algumas modalidades referidas, os monômeros da asa são modificado para aumentar a afinidade do composto anti-sentido para seu ácido nucléico alvo. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa são nucleosídeos ou nucleotídeos. Em algumas modalidades referidas, os nucleosídeos ou nucleotídeos da asa compreendem uma modificação 2'. Em algumas modalidades referidas, os monômeros (nucleosídeos ou nucleotídeos) da asa são BNA's. Em algumas modalidades referidas, os monômeros da asa são selecionados entre α-L-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, β-D-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, Etilenoóxi (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, Aminoóxi (4'-CH_2-O-N(R)-2') BNA e Oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa compreendem um substituinte na posição 2' selecionada entre alila, amino, azido, tio, O-alila, O-C_1-C_{10} alquila, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-O$(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-N(R_m)(R_n), e O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n), onde cada R_m e R_n é, independentemente, H ou C_1-C_{10} alquila substituída ou não-substituída. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa são nucleotídeos 2'MOE.

Em algumas modalidades, as ligações monoméricas em uma asa são ligações internucleotídeos que ocorrem naturalmente. Em algumas modalidades, as ligações monoméricas em uma asa são ligações internucleotídeos ou internucleosídeos que não ocorrem naturalmente. Em algumas modalidades referidas, as ligações monoméricas na asa são mais resistentes à uma ou mais nucleases do que ligações internucleotídeos que ocorrem naturalmente. Em algumas modalidades referidas, as ligações monoméricas na asa são ligações fosforotioato (P=S). Em algumas modalidades onde uma asa tem mais de uma ligação monomérica, as ligações monoméricas são as mesmas que as outras. Em algumas modalidades onde uma asa tem mais de uma ligação de monômeros, as ligações de monômeros são diferentes umas das outras.

Uma pessoa com conhecimento regular na técnica reconhecerá que as características e modificações discutidas acima podem ser usadas em qualquer combinação para preparar uma asa. A tabela abaixo proporciona exemplos não limitantes mostrando como se pode preparar uma asa se-

lecionando um certo número de monômeros, modificações monoméricas (se houver), e ligações monoméricas ambas dentro da asa.

Extensão	Tipo de monômero/ modificações	Ligações monoméricas dentro da asa
1	2' MOE	Nenhum
1	BNA	Nenhum
1	Metilenoóxi BNA	Nenhum
1	ENA	Nenhum
2	2' MOE	P=S
2	BNA	P=S
2	Metilenoóxi BNA	P=S
2	ENA	P=S
2	2' MOE	P=O
2	BNA	P=O
2	Metilenoóxi BNA	P=O
2	ENA	P=O
3	2' MOE	P=S
3	BNA	P=S
3	Metilenoóxi BNA	P=S
3	ENA	P=S
3	2' MOE	P=O
3	BNA	P=O
3	Metilenoóxi BNA	P=O
3	ENA	P=O

Em algumas modalidades nas quais uma asa compreende dois, três ou quatro monômeros, destes dois, três ou quatro monômeros todos compreendem as mesmas modificações, se houver. Em algumas modalidades nas quais uma asa compreende dois, três ou quatro monômeros, uma ou mais destas duas, três ou quatro nucleobases compreendem uma ou mais modificações que é diferente de uma ou mais das modificações de um ou mais dos monômeros remanescentes.

2. Alguns Gaps

Em algumas modalidades, os compostos anti-sentido curtos

compreendem um gap entre a asa 5' e a asa 3'. Em algumas modalidades o gap compreende cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, ou quatorze monômeros. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são desoxirribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são ribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, gap de modificações de gap (se houver) resultam em um composto anti-sentido que, quando ligado a seu ácido nucléico alvo, suporta clivagem por uma RNase, incluindo, mas não limitada a, RNase H.

Em algumas modalidades, as ligações monoméricas no gap são ligações internucleotídeos que ocorrem naturalmente. Em algumas modalidades, as ligações monoméricas no gap são ligações que não ocorrem naturalmente. Em algumas modalidades referidas, as ligações monoméricas no gap são mais resistentes à uma ou mais nuclease do que ligações internucleotídeos que ocorrem naturalmente. Em algumas modalidades referidas, as ligações monoméricas no gap são ligações fosforotioato (P=S). Em algumas modalidades, as ligações monoméricas no gap são todas as mesmas que as outras. Em algumas modalidades, as ligações monoméricas dentro do gap não são todas as mesmas.

Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconhecerá que as características e modificações discutidas acima podem ser usadas em qualquer combinação para preparar um gap. A tabela abaixo proporciona exemplos não-limitantes mostrando como se pode preparar um gap selecionando um certo número de monômeros, modificações monoméricas, e ligações monoméricas dentro da região de gap.

Extensão	Tipo de monômero/modificações	Ligações monoméricas dentro do gap
5	DNA	P=S
6	DNA	P=S
7	DNA	P=S
8	DNA	P=S
9	DNA	P=S
10	DNA	P=S

Extensão	Tipo de monômero/modificações	Ligações monoméricas dentro do gap
11	DNA	P=S
12	DNA	P=S
13	DNA	P=S
14	DNA	P=S
6	DNA	P=O
7	DNA	P=O
8	DNA	P=O
9	DNA	P=O
10	DNA	P=O
11	DNA	P=O
12	DNA	P=O
8	RNA	P=S
9	RNA	P=S
10	RNA	P=S
11	RNA	P=S
12	RNA	P=S

3. Alguns Compostos Oligoméricos Anti-sentido com Gap

Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconhecerá que as asas e os gaps discutidos acima podem ser selecionados e em seguida combinados em uma variedade de combinações para gerar compostos oligoméricos com gap, incluindo, mas não limitados a, compostos oligoméricos anti-sentido com ga, e oligonucleotídeos anti-sentido com gap. As características (extensão, modificações, ligações) da asa 5' e da asa 3' podem ser selecionadas independentemente uma da outra. As características do gap incluem no mínimo uma diferença em modificação comparadas com as características da asa 5' e no mínimo uma diferença comparadas com as características da asa 3' (isto é, deve haver no mínimo uma diferença em modificação entre regiões vizinhas para distinguir as regiões vizinhas uma da outra). As características do gap de modo diverso podem ser selecionadas independentemente.

Em algumas modalidades, as ligações monoméricas dentro de

uma asa e as ligações monoméricas dentro do gap são as mesmas. Em algumas modalidades, as ligações monoméricas dentro de uma asa e as ligações monoméricas dentro do gap são diferentes. Em algumas modalidades referidas, a ligação monomérica ligando a asa e o gap são as mesmas que as ligações monoméricas na asa. Em algumas modalidades, a ligação monomérica ligando a asa e o gap são as mesmas que as ligações monoméricas no gap. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm ligações uniformes por todo o composto. Em algumas modalidades referidas, todas as ligações são ligações fosforotioato (P=S).

Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconhecerá que as asas 3', asas 5', gaps, e ligações discutidos acima podem ser usados em qualquer combinação para preparar um gápmero. A tabela abaixo proporciona exemplos não-limitanets mostrando como se pode preparar um gápmero selecionando uma determinada asa 5', um gap, uma asa 3' e algumas ligações ligando o gap e cada asa.

Asa 5'			Ponte 5'	Gap			Ponte 3'	Asa 3'		
Extensão	Monômero	Link	Link	Extensão	Monômero	Link	Link	Extensão	Monômero	Link
2	MOE	P=S	P=S	6	DNA	P=S	P=S	2	MOE	P=S
2	BNA	P=S	P=O	8	DNA	P=O	P=S	3	BNA	P=S
1	MOE	Nenhum	P=S	10	DNA	P=S	P=S	1	MOE	P=S
2	MOE	P=S	P=S	8	RNA	P=S	P=S	2	MOE	P=S
3	Metilenoóxi BNA	P=S	P=S	8	RNA	P=S	P=S	3	MOE	P=S
3	DNA	P=O	P=O	10	RNA	P=S	P=O	3	2'OH	P=O
2	2-F	P=S	P=S	5	RNA	P=S	P=S	2	2'-F	P=S
1	MOE	P=O	P=S	5	DNA	P=O	P=S	4	MOE	P=S

Em algumas modalidades, os compostos oligoméricos revelados aqui, neste requerimento de patente, podem compreender a partir de cerca de 8 a cerca de 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 monômeros (isto é, a partir de cerca de 8 a

cerca de 16 monômeros ligados). Uma pessoa de conhecimento regular da técnica reconhecerá que isto compreende compostos anti-sentido de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 nucleobases. Em algumas modalidades, compostos oligoméricos são compostos anti-sentido.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 8 nucleobases de extensão.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 9 nucleobases de extensão.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 10 nucleobases de extensão.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 11 nucleobases de extensão.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 12 nucleobases de extensão.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 13 nucleobases de extensão.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 14 nucleobases de extensão.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 15 nucleobases de extensão.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 16 nucleobases de extensão.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm 15 monômeros de extensão. Em algumas moda-

lidades, compostos anti-sentido curtos têm 16 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem 12 a 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

Uma pessoa tendo conhecimento da técnica e informado pelos compostos anti-sentido curtos ilustrados aqui, neste requerimento de patente, será capaz, sem indevida experimentação, de identificar compostos anti-sentido curtos adicionais.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem um gap flanqueado por mais de uma asa sobre qualquer um ou ambos os lados. Portanto, em determinadas modalidades, um composto anti-sentido curto compreende duas ou mais asas 5' e duas ou mais asas 3'. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto compreende uma asa 5' e duas ou mais asas 3'. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto compreende uma asa 3' e duas ou mais asas 5'. Algumas modalidades referidas compreendem, por exemplo, as seguintes regiões: uma primeira asa 5' – uma ponte – uma segunda asa 5' – uma ponte – um gap – uma ponte – uma segunda asa 3' – uma ponte – uma primeira asa 3'. Em semelhantes modalidades, cada uma região tem no mínimo uma diferença na modificação quando comparada com sua região vizinha. Portanto, em semelhantes modalidades, a segunda asa 5' e a segunda asa 3' cada uma independentemente compreende uma ou mais diferenças na modificação comparada com o gap e comparada com a primeira asa 5' e a primeira asa 3'. Em semelhantes modalidades, as modificações da primeira asa 3' e a primeira asa 5' podem ser cada uma ou ambas as mesmas ou diferentes das modificações do gap, se houver.

4. Alguns Grupos de Conjugados

Em um aspecto, compostos oligoméricos são modificados por fixação covalente de um ou mais grupamentos conjugados. Em geral, gru-

pamentos conjugados modificam uma ou mais propriedades do composto oligomérico fixado incluindo mas não-limitadas à farmacodinâmica, farmacocinética, ligação, absorção, distribuição celular, captação celular, carga e desobstrução. Grupamentos conjugados são rotineiramente usados nas artes químicas e são ligados diretamente ou através de uma porção de ligação ou grupo de ligação opcional a um composto precursor tal como um composto oligomérico. Uma lista preferencial de grupamentos conjugados inclui sem limitação, intercalantes, moléculas repórter, poliaminas, poliamidas, polietileno glicóis, tioéteres, poliéteres, colesteróis, tiocolesteróis, porções ácido cólico, folato, lipídeos, fosfolipídeos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona, adamantano, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas e corantes.

Grupamentos conjugados preferenciais receptivos à presente invenção incluem porções lipídicas tais como uma porção colesterol (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553); ácido cólico (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053); um tioéter, por exemplo, hexila-S-tritiltiol (Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Let., 1993, 3, 2765); um tiocolesterol (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533); uma cadeia alifática, por exemplo, resíduos dodecandiol ou undecila (Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 111; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49); um fosfolipídeo, por exemplo, di-hexadecila-rac-glicerol ou trietilamônio-1,2-di-O-hexadecila-rac-glicero-3-H-fosfonato (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777); uma poliamina ou uma cadeia polietileno glicol (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969); ácido acético de adamantano (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651); uma porção palmitila (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229); ou uma porção octadecilamina ou hexilamino-carbonila-oxicolesterol (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923).

Grupamentos de ligação ou porções de ligação bifuncionais tais como os de conhecimento na técnica são receptivos aos compostos proporcionados aqui, neste requerimento de patente. Grupamentos de ligação são

úteis para fixação de grupamentos funcionais químicos, grupamentos conjugados, grupamentos repórter e outros grupamentos a sítios seletivos em um composto precursor tal como, por exemplo, um composto oligomérico. Em geral uma porção de ligação bifuncional compreende uma porção hidrocarbila tendo dois grupamentos funcionais. Um dos grupamentos funcionais é selecionado para ligar a uma molécula precursora ou composto de interesse e o outro é selecionado para ligar essencialmente qualquer grupo selecionado tal como grupo funcional químico ou um grupo conjugado. Em algumas modalidades, o ligante compreende uma estrutura de cadeia ou um oligômero de unidades de repetição tal como unidades de etileno glicol ou aminoácido. Exemplos de grupamentos funcionais que são usados rotineiramente em uma porção de ligação bifuncional incluem, mas não estão limitados a, eletrófilos para reagir com grupamentos nucleofílicos e nucleófilos para reagir com grupamentos eletrofílicos. Em algumas modalidades, porções de ligação bifuncionais incluem amino, oxidrila, ácido carboxílico, tiol, insaturações (por exemplo, ligações duplas ou triplas), e semelhantes. Alguns exemplos não limitantes de porções de ligação bifuncionais incluem ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico (ADO), succinimidila 4-(N-maleimidometila) ciclohexano-1-carboxilato (SMCC) e ácido 6-aminohexanóico (AHEX ou AHA). Outros grupamentos de ligação incluem, mas não estão limitados a, C_1-C_{10} alquila substituída, C_2-C_{10} alquenila substituída ou não-substituída ou C_2-C_{10} alquinila substituída ou não-substituída, em que uma lista não limitante de grupamentos substituintes preferenciais inclui oxidrila, amino, alcóxi, carbóxi, benzila, fenila, nitro, tiol, tioalcóxi, halogeno, alquila, arila, alquenila e alquinila.

5. <u>Síntese, Purificação e Análise</u>

Pode ser realizada oligomerização de nucleosídeos e nucleotídeos modificados e não modificados rotineiramente de acordo com procedimentos da literatura para DNA (Protocols for Oligonucleotides and Analogs, Ed. Agrawal (1993), Humana Press) e/ou RNA (Scaringe, Methods (2001), 23, 206-217. Gait et al., Applications of Chemically synthesized RNA in RNA: Protein Interactions, Ed. Smith (1998), 1-36. Gallo et al., Tetrahedron (2001), 57, 5707-5713).

Compostos oligoméricos proporcionados aqui, neste requerimento de patente, podem ser preparados convenientemente e rotineiramente através da técnica de conhecimento geral de síntese de fase sólida. Equipamento para semelhante síntese é vendido por vários vendedores incluindo, por exemplo, Applied Biosystems (Foster City, CA). Quaisquer outros meios para semelhante síntese de conhecimento na técnica podem ser empregados adicionalmente ou alternativamente. É de conhecimento geral usar técnicas similares para preparar oligonucleotídeos tais como os fosforotioatos e derivados alquilados. A invenção não é limitada pelo método de síntese compostos anti-sentido.

Métodos de purificação e análise de compostos oligoméricos são de conhecimento daqueles versados na técnica. Métodos de análise incluem eletroforese capilar (CE) e espectroscopia de massa por eletrospray. Os métodos de síntese e análise referidos podem ser realizados em lâminas multicavidades. O método da invenção não é limitado pelo método de purificação de oligômeros.

D. Anti-sentido

Mecanismos anti-sentido são todos aqueles envolvendo a hibridização de um composto com ácido nucléico alvo, em que o resultado ou efeito da hibridização é ou degradação alvo ou ocupação alvo com bloqueio concomitante do mecanismo celular envolvendo, por exemplo, transcrição ou junção.

Um tipo de mecanismo anti-sentido envolvendo degradação alvo inclui uma RNase H. RNase H é uma endonuclease celular a qual cliva o filamento de RNA de um dúplex RNA:DNA. É de conhecimento na técnica que compostos anti-sentido de filamento único os quais são "semelhantes a DNA" provocam atividade de RNAse H em células mamíferas. A ativação da RNase H, portanto, resulta em clivagem do alvo de RNA, deste modo aumentando muito a eficiência de inibição da expressão genética mediada por oligonucleotídeos semelhantes a DNA.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido quimicamente modificados têm uma maior afinidade para RNAs alvo do que tem DNA não-

modificado. Em algumas modalidades referidas, esta maior afinidade por sua vez proporciona aumento da potência possibilitando a administração de doses menores de semelhantes compostos, reduzido potencial para toxicidade e aumento do índice terapêutico e reduzido custo total da terapia.

A presente descrição demonstra que a incorporação de nucleosídeos e nucleotídeos de alta afinidade quimicamente modificados em compostos anti-sentido possibilita o desenho de compostos anti-sentido curtos de 8 a 16 nucleobases de extensão úteis para a redução de RNAs alvo e/ou proteínas-alvo em células, tecidos, e animais, incluindo, mas não limitados a, seres humanos com potência aumentada e índice terapêutico aprimorado. Portanto, em determinadas modalidades, são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, compostos anti-sentido curtos compreendendo modificações de nucleotídeos de alta afinidade úteis para reduzir um RNA-alvo *in vivo*. Alguns dos compostos anti-sentido curtos referidos são eficazes em menores doses do que compostos anti-sentido previamente descritos, possibilitanto uma redução na toxicitade e no custo do tratamento. Além disso, alguns compostos anti-sentido curtos têm maior potencial para dosagem oral.

Para tratar a necessidade de compostos anti-sentido mair potentes, são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, compostos anti-sentido curtos (8 a 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 nucleotídeos de extensão) com aumentada atividade *in vivo* em relação a compostos mais longos. Alguns compostos anti-sentido curtos são compostos de gápmero compreendendo nucleotídeos quimicamente modificados de alta afinidade sobre as extremidades 3' e 5' (asas) do composto. Em algumas modalidades, a adição de nucleotídeos modificados de alta afinidade possibilita que compostos anti-sentido sejam ativos contra, e específicos para, seu RNA-alvo pretendido *in vivo* apesar de serem mais curtos de extensão. São contemplados aqui, neste requerimento de patente, compostos anti-sentido curtos em que cada uma das asas independentemente compreende 1 a 3 nucleotídeos modificados de alta afinidade. Em algumas modalidades, as modificações de alta afinida-

de são modificações de açúcar. Nucleotídeos modificados de alta afinidade incluem, mas não estão limitados a, BNAs ou outros nucleotídeos 2'-modificados, tais como nucleotídeos 2'-MOE. Também são contemplados compostos anti-sentido curtos tendo no mínimo uma ligação internucleotídeos modificada, tal como uma ligação internucleotídeos fosforotioato. Em algumas modalidades, os compostos anti-sentido curtos da presente invenção podem ter todas as ligações internucleosídeos fosforotioato. Os compostos anti-sentido curtos opcionalmente compreendem um grupo conjugado. Conforme mostrado aqui, neste requerimento de patente, compostos anti-sentido curtos têm maior afinidade para RNA-alvo do que têm para DNA e são significativamente mais potentes *in vivo* conforme mostrado por redução do RNAm-alvo bem como por melhora de uma variedade de indicações de doenças.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, um RNA o qual está envolvido em regular o metabolismo ou desobstrução da glicose, o metabolismo dos lipídeos, o metabolismo do colesterol, ou o metabolismo da insulina é qualquer RNA envolvido nos caminhos bioquímicos que regulam estes processos. Os RNAs referidos são de conhecimento geral na técnica. Exemplos de genes alvo incluem, mas não estão limitados a, ApoB-100 (também conhecido como APOB; antígeno Ag(x); apoB-48; apolipoproteína B; apolipoproteína B-100; apolipoproteína B-48) e GCGR (também conhecido como receptor de glucagon; GR), CRP, DGAT2, GCCR, PCSK9, PTEN, PTP1B, SGLT2, e SOD1.

1. Modulação da Expressão Alvo

Em algumas modalidades, um alvo é identificado e oligonucleotídeos anti-sentido são designados para modular o alvo ou sua expressão. Em algumas modalidades, designar um composto oligomérico para uma molécula de ácido nucléico alvo pode ser um processo multietapa. Tipicamente, o processo se inicia com a identificação de uma proteína alvo, cuja atividade deve ser modulada, e em seguida identificando o ácido nucléico cuja expressão produz a proteína alvo. Em algumas modalidades, a designação de um composto anti-sentido resulta em um composto anti-sentido que é hibridizável à mo-

lécula de ácido nucléico alvo. Em algumas modalidades, o composto anti-sentido é um oligonucleotídeo anti-sentido ou oligonucleosídeo anti-sentido. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido e um ácido nucléico alvo são complementares um ao outro. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido é perfeitamente complementar a um ácido nucléico alvo. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido inclui uma combinação inadequada. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido inclui duas combinações inadequadas. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido inclui três ou mais combinações inadequadas.

A modulação da expressão de um ácido nucléico alvo pode ser realizada através de alteração de qualquer número de funções de ácido nucléico. Em algumas modalidades, as funções de RNA a serem moduladas incluem, mas não estão limitadas a, funções de translocação, as quais incluem, mas não estão limitadas a, translocação do RNA a um sítio de translação de proteína, translocação do RNA a sítios dentro da célula os quais estão distantes do sítio de síntese de RNA, e translação de proteína do RNA. Funções de processamento de RNA que podem ser moduladas incluem, mas não estão limitadas a, junção do RNA para produzir uma ou mais espécies de RNA, capeamento do RNA, maturação 3' do RNA e atividade catalítica ou formação de complexo envolvendo o RNA o qual pode ser comprometido em ou facilitado pelo RNA. A modulação da expressão pode resultar no aumento do nível de uma ou mais espécies de ácido nucléico ou na redução do nível de uma ou mais espécies de ácido nucléico, quer temporalmente ou por nível de estado estável líquido. Portanto, em uma modalidade a modulação da expressão pode significar aumento ou redução nos níveis de RNA ou proteína alvo. Em outra modalidade a modulação da expressão pode significar um aumento ou redução de um ou mais produtos de junção de RNA, ou uma alteração na proporção de dois ou mais produtos de junção.

Em algumas modalidades, a expressão de um gene alvo é modulada usando um composto oligomérico compreendendo a partir de cerca de 8 a cerca de 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 monômeros (isto é, a partir de cerca de 8 a

cerca de 16 monômeros ligados). Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconhecerá que isto compreende métodos para modular a expressão de um gene alvo usando um ou mais compostos anti-sentido de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 nucleobases.

Em algumas modalidades, métodos para modular um gene alvo compreendem o uso de um composto anti-sentido curto que tem 8 nucleobases de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular um gene alvo compreendem o uso de um composto anti-sentido curto que tem 9 nucleobases de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular um gene alvo compreendem o uso de um composto anti-sentido curto que tem 8 nucleobases de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular um gene alvo compreendem o uso de um composto anti-sentido curto que tem 10 nucleobases de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular um gene alvo compreendem o uso de um composto anti-sentido curto que tem 10 nucleobases de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular um gene alvo compreendem o uso de um composto anti-sentido curto que tem 11 nucleobases de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular um gene alvo compreendem o uso de um composto anti-sentido curto que tem 12 nucleobases de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular um gene alvo compreendem o uso de um composto anti-sentido curto que tem 13 nucleobases de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular um gene alvo compreendem o uso de um composto anti-sentido curto que tem 14 nucleobases de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular um gene alvo compreendem o uso de um composto anti-sentido curto que tem 15 nucleobases de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular um gene alvo compreendem o uso de um composto anti-sentido curto que tem 16 nucleobases de extensão.

Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de um gene alvo compreendem uso de um composto anti-sentido curto compreendendo 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de um gene alvo compreendem uso de um com-

posto anti-sentido curto compreendendo 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de um gene alvo compreendem uso de um composto anti-sentido curto compreendendo 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de um gene alvo compreendem uso de um composto anti-sentido curto compreendendo 12 ou 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

2. Hibridização

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido especificamente hibridizam quano há um grau suficiente de complementaridade para evitar ligação não-específica do composto anti-sentido a seqüências de ácido nucléico não-alvo sob condições nas quais se deseja ligação específica, isto é, sob condições fisiológicas no caso de testes *in vivo* ou tratamento terapêutico, e sob condições nas quais são realizados testes no caso de testes *in vitro*.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, "condições de estringente hibridização" ou "condições estringentes" se refere a condições sob as quais um composto anti-sentido hibridizará a sua seqüência alvo, mas a um número mínimo de outras seqüências. Condições estringentes são seqüência-dependentes e serão diferentes em diferentes circunstâncias, e "condições estringentes" sob as quais compostos anti-sentido hibridizam a uma seqüência alvo são determinadas pela natureza e composição dos compostos anti-sentido e os testes nos quais estão sendo investigados.

3. Complementaridade

É entendido na técnica que a incorporação de modificações de afinidade de nucleotídeo podem permitir um maior número de combinações inadequadas comparadas com um composto não modificado. Similarmente, algumas seqüências de oligonucleotídeos podem ser mais tolerantes a combinações inadequadas do que outras seqüências de oligonucleotídeos. Uma pessoa com conhecimento regular da técnica é capaz de determinar um número apropriado de combinações inadequadas entre oligonucleotídeos, ou entre um oligonucleotídeo e um ácido nucléico alvo, tal como determinar a

temperatura de fusão (T_m). T_m ou ΔT_m podem ser calculadas por técnicas que são familiares a uma pessoa com conhecimento regular da arte. Por exemplo, técnicas descritas por Freier et al. (*Nucleic Acids Research*, *1997*, 25, *22*: 4429-4443) possibilitam que uma pessoa com conhecimento regular da arte avalie modificações de nucleotídeos por sua capacidade para aumentar a temperatura de fusão de um dúplex RNA:DNA.

4. Identidade

Compostos anti-sentido, ou uma porção dos mesmos, podem ter uma percentagem de identidade definida por um NO de SEQ ID, ou um composto tendo um número Isis específico. Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, uma seqüência é idêntica à seqüência revelada aqui, neste requerimento de patente, se tiver a mesma capacidade de pareamento de nucleobase. Por exemplo, um RNA o qual contém uracila ao invés de timidina nas seqüências reveladas dos compostos descritos aqui, neste requerimento de patente, seria considerado idêntico uma vez que ambas pareiam com adenina. Esta identidade pode ser sobre toda a extensão do composto oligomérico, ou em uma porção do composto anti-sentido (por exemplo, nucleobases 1-20 de um 27-mero podem ser comparadas com um 20-mero para determinar a percentagem de identidade do composto oligomérico com o NO de SEQ ID. Deve ser entendido por aqueles versados na técnica que um composto anti-sentido não precisa ter uma seqüência idêntica àquelas descritas aqui, neste requerimento de patente, para funcionar de modo similar ao composto anti-sentido descrito aqui, neste requerimento de patente. Versões encurtadas de compostos anti-sentido ensinadas aqui, neste requerimento de patente, ou versões não-idênticas dos compostos anti-sentido ensinados aqui, neste requerimento de patente, também são proporcionadas aqui, neste requerimento de patente. Versões não-idênticas são aquelas em que cada base não tem a mesma atividade de pareamento que os compostos anti-sentido revelados aqui, neste requerimento de patente. Bases não têm a mesma atividade de pareamento sendo mais curtas ou tendo no mínimo um sítio abásico. Alternativamente, uma versão não-idêntica pode incluir no mínimo uma base substituída com uma diferente ba-

se com atividade de pareamento diferente (por exemplo, G pode ser substituída por C, A, ou T). A percentagem de identidade é calculada de acordo com o número de bases que têm pareamento de base idêntico correspondendo ao NO de SEQ ID ou composto anti-sentido ao qual está sendo comparada. As bases não-idênticas podem estar adjacentes umas às outras, dispersadas através do oligonucleotídeo, ou ambas.

Por exemplo, um 16-mero tendo uma mesma seqüência que nucleobases 2-17 de um 20-mero é 80% idêntico ao 20-mero. Alternativamente, um 20-mero contendo quatro nucleobases não idênticas ao 20-mero também é 80% idêntico ao 20-mero. Um 14-mero tendo uma mesma seqüência que nucleobases 1-14 de um 18-mero é 78% idêntico ao 18-mero. Semelhantes cálculos estão bem dentro da capacidade daqueles versados na técnica.

A percentagem de identidade se baseia na percentagem de nucleobases na seqüência original presente em uma porção da seqüência modificada. Portanto, um composto anti-sentido de 30 nucleobases compreendendo a seqüência inteira do complemento de um segmento alvo ativo de 20 nucleobase teria uma porção de 100% de identidade com o complemento do segmento alvo ativo de 20 nucleobases, enquanto adicionalmente compreendendo uma porção de 10 nucleobases adicional. No contexto da presente descrição, o complemento de um segmento alvo ativo pode constituir uma única porção. Em modalidades preferenciais, os oligonucleotídeos são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, no mínimo 80%, no mínimo 85%, no mínimo 90%, no mínimo 95%, no mínimo 96%, no mínimo 97%, no mínimo 98%, no mínimo 99% ou 100% idêntico a no mínimo uma porção do complemento dos segmentos alvo ativos apresentados aqui, neste requerimento de patente.

E. Ácidos Nucléicos Alvo, Regiões e Segmentos

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos podem ser designados para ter por alvo qualquer ácido nucléico alvo. Em algumas modalidades, o ácido nucléico alvo codifica um alvo que é clinicamente relevante. Em semelhantes modalidades, modulação do ácido nucléico alvo re-

sulta em benefício clínico. Alguns ácidos nucléicos alvo incluem, mas não estão limitados a, os ácidos nucléicos alvo ilustrados na Tabela 1.

Em algumas modalidades, um ácido nucléico alvo é uma molécula de ácido nucléico codificando ApoB. Moléculas de ácido nucléico que codificam ApoB incluem, sem limitação, SEQ ID NO: 1 e SEQ ID NO: 2.

Em algumas modalidades, um ácido nucléico alvo é uma molécula de ácido nucléico codificando SGLT2. Moléculas de ácido nucléico que codificam SGLT2 incluem, sem limitação, SEQ ID NO: 3.

Em algumas modalidades, um ácido nucléico alvo é uma molécula de ácido nucléico codificando PCSK9. Moléculas de ácido nucléico que codificam PCSK9 incluem, sem limitação, SEQ ID NO: 4.

Em algumas modalidades, um ácido nucléico alvo é uma molécula de ácido nucléico codificando SOD1. Moléculas de ácido nucléico que codificam SOD1 incluem, sem limitação, SEQ ID NO: 5.

Em algumas modalidades, um ácido nucléico alvo é uma molécula de ácido nucléico codificando CRP. Moléculas de ácido nucléico que codificam CRP incluem, sem limitação, SEQ ID NO: 6.

Em algumas modalidades, um ácido nucléico alvo é uma molécula de ácido nucléico codificando GCCR. Moléculas de ácido nucléico que codificam GCCR incluem, sem limitação, SEQ ID NO: 7 e SEQ ID NO: 8.

Em algumas modalidades, um ácido nucléico alvo é uma molécula de ácido nucléico codificando GCGR. Moléculas de ácido nucléico que codificam GCGR incluem, sem limitação, SEQ ID NO: 9.

Em algumas modalidades, um ácido nucléico alvo é uma molécula de ácido nucléico codificando DGAT2. Moléculas de ácido nucléico que codificam DGAT2 incluem, sem limitação, SEQ ID NO: 10.

Em algumas modalidades, um ácido nucléico alvo é uma molécula de ácido nucléico codificando PTP1B. Moléculas de ácido nucléico que codificam PTP1B incluem, sem limitação, SEQ ID NO: 11 e SEQ ID NO: 12.

Em algumas modalidades, um ácido nucléico alvo é uma molécula de ácido nucléico codificando PTEN. Moléculas de ácido nucléico que codificam PTEN incluem, sem limitação, SEQ ID NO: 14 ou SEQ ID NO: 15.

Tabela 1: Alguns Ácidos Nucléicos Alvo

Alvo	Espécie	Número de Acesso no GEN-BANK®	SEQ ID NO
ApoB	Humana	NM_000384.1	1
ApoB	Camundongo	XM_137955.5	2
SGLT2	Humana	NM_003041.1	3
PCSK9	Humana	NM_174936.2	4
SOD1	Humana	X02317.1	5
CRP	Humana	NM_000567.1	6
GCCR	Camundongo	BC031885.1	7
GCCR	Humana	Nucleotídeos 1 a 10600 de AC012634	8
GCGR	Humana	NM_000160.1	9
DGAT2	Humana	NM_032564.2	10
PTP1B	Humana	NM_002827.2	11
PTP1B	Humana	Nucleotídeos 1417800 a 1425600 de NT_011362.9	12
PTEN	Camundongo	U92437.1	13
PTEN	Humana	NM_000314.4	14
PTEN	Humana	Nucleotídeos 8063255 a 8167140 de NT_033890.3	15

O processo de direcionamento geralmente inclui determinação de no mínimo uma região, segmento, ou sítio alvo dentro do ácido nucléico alvo para a interação anti-sentido ocorrer de tal modo que o efeito desejado venha a resultar.

Em algumas modalidades, o nucleotídeo 5'-most de uma região alvo é o sítio alvo 5' de um composto anti-sentido curto e o nucleotídeo 3'-most de uma região alvo é o sítio alvo 3' do mesmo composto anti-sentido curto. Em algumas modalidades, o nucleotídeo 5'-most de uma região alvo é o sítio alvo 5' de um composto anti-sentido curto e o nucleotídeo 3'-most de uma região alvo é o sítio alvo 3' de um composto anti-sentido curto diferente. Em algumas modalidades, uma região alvo compreende uma seqüência de nucleotídeos dentro de 10, 15, ou 20 nucleotídeos de um sítio alvo 5' ou um sítio alvo 3'.

Em algumas modalidades, uma região alvo é uma região estruturalmente definida do ácido nucléico. Por exemplo, em algumas modalidades semelhantes, uma região alvo pode englobar uma UTR 3', uma UTR 5', um éxon, um íntron, uma região codificante, uma região de iniciação de translação, região de terminação de translação, ou outra região de ácido nucléico definida.

As localizações sobre o ácido nucléico alvo definido por ter um ou mais compostos anti-sentido curtos ativos dirigidos para este são referidas como "segmentos alvo ativos." Em algumas modalidades, o ácido nucléico alvo tendo um ou mais compostos anti-sentido curtos ativos dirigidos para este é um RNA-alvo. Quando um segmento alvo ativo é definido por compostos anti-sentido curtos múltiplos, os compostos são preferencialmente separados por não mais de cerca de 10 nucleotídeos sobre a seqüência alvo, mais preferencialmente não mais de cerca de 5 nucleotídeos sobre a seqüência alvo, ainda mais preferencialmente os compostos anti-sentido curtos são contíguos, o mais preferencialmente os compostos anti-sentido curtos estão se sobrepondo. Pode haver substancial variação na atividade (por exemplo, conforme definido por percentagem de inibição) dos compostos anti-sentido curtos dentro de um segmento alvo ativo. Compostos anti-sentido curtos ativos são aqueles que modulam a expressão de seu ácido nucléico alvo, incluindo mas não limitados à um RNA-alvo. Compostos anti-sentido curtos ativos inibem a expressão de seu RNA-alvo no mínimo 10%, preferencialmente 20%. Em uma modalidade preferencial, no mínimo cerca de 50%, preferencialmente cerca de 70% dos compostos anti-sentido curtos dirigidos para o segmento alvo ativo modula a expressão de seu RNA-alvo no mínimo 40%. Em uma modalidade mais preferencial, o nível de inibição requerido para definir um composto anti-sentido curto ativo é definido com base nos resultados da triagem usada para definir os segmentos alvo adicionais.

Um segmento alvo adequado é no mínimo cerca de uma porção de 8 nucleobases de uma região alvo para a qual um composto anti-sentido curto ativo é dirigido. Segmentos alvo podem incluir seqüências de DNA ou

de RNA que compreendem no mínimo as 8 nucleobases consecutivas do término 5' de um dos segmentos alvo ilustrativos (as nucleobases remanescentes sendo um trecho consecutivo do mesmo DNA ou RNA inicinando imediatamente a montante do término 5' do segmento alvo e continuando até o DNA ou RNA compreender cerca de 8 a cerca de 16 nucleobases). Segmentos alvo também são representados por seqüências de DNA ou RNA que compreendem no mínimo as 8 nucleobases consecutivas do término 3' de um dos segmentos alvo ilustrativos (as nucleobases remanescentes sendo um trecho consecutivo do mesmo DNA ou RNA inicinando imediatamente a jusante do término 3' do segmento alvo e continuando até o DNA ou RNA compreender cerca de 8 a cerca de 16 nucleobases). Também é entendido que segmentos alvo anti-sentido podem ser representados por seqüências de DNA ou RNA que compreendem no mínimo 8 nucleobases consecutivas de uma porção interna da seqüência de um segmento alvo ilustrativo, e podem se estender em qualquer uma ou em ambas as direções até o composto anti-sentido curto compreender cerca de 8 a cerca de 16 nucleobases. Uma pessoa tendo conhecimento da técnica equipada com os segmentos alvo ilustrados aqui, neste requerimento de patente, será capaz, sem indevida experimentação, de identificar segmentos alvo adicionais.

Uma vez que uma ou mais regiões, segmentos ou sítios alvo tenham sido identificados, são escolhidos compostos anti-sentido curtos os quais são suficientemente complementares ao alvo, isto é, hibridizam suficientemente bem e com suficiente especificidade, para dar o efeito desejado.

Os compostos anti-sentido curtos também podem ser dirigidos para regiões da seqüência de nucleobases alvo compreendendo quaisquer nucleobases consecutivas de 8 a 16 nucleobases de extensão ao longo da molécula de ácido nucléico alvo.

Segmentos alvo de 8 a 16 nucleobases de extensão compreendendo um trecho de no mínimo oito (8) nucleobases consecutivas selecionadas entre dentro dos segmentos alvo ilustrativos são considerados como sendo adequados para direcionamento também. Portanto, os compostos anti-sentido curtos também podem englovar 8 a 16 nucleobases dentro dos

segmentos identificados aqui, neste requerimento de patente, como iniciando em um sítio alvo 5' em particular. Qualquer segmento de 8, 9, 10, 11, ou mais preferencialmente 12, 13, 14, 15 ou 16 nucleobases contíguas em um perímetro de 50, preferencialmente 25, mais preferencialmente 16 nucleobases em torno destas regiões também são considerados como sendo adequados para direcionamento.

Em uma modalidade adicional, os "segmentos alvo adequados" identificados aqui, neste requerimento de patente, podem ser empregados em uma triagem para compostos anti-sentido curtos adicionais que modulam a expressão de um ácido nucléico alvo. "Moduladores" são os compostos que reduzem ou aumentam a expressão de um ácido nucléico alvo e os quais compreendem no mínimo uma porção de 8 nucleobases a qual é complementar a um segmento alvo. O método de triagem compreende as etapas de contactar um segmento alvo de um ácido nucléico com um ou mais moduladores candidatos, e selecionar um ou mais moduladores candidatos os quais reduzem ou aumentam a expressão de um ácido nucléico alvo. Uma vez que se mostra que o modulador candidato ou os moduladores candidatos são capazes de modular (por exemplo, ou reduzir ou aumentar) a expressão de um ácido nucléico alvo, o modulador pode ser então empregado em estudos investigativos adicionais da função do alvo, ou para uso como um agente de pesquisa, diagnóstico, ou terapêutico de acordo com a presente invenção.

Para todos os compostos anti-sentido curtos discutidos aqui, neste requerimento de patente, seqüência, monômero, modificação monomérica, e ligação monomérica podem cada ser selecionados independentemente. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são descritos por um motivo. Em semelhantes modalidades, qualquer motivo pode ser usado com qualquer seqüência, quer ou não a seqüência e/ou o motivo seja especificamente revelado aqui, neste requerimento de patente. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem modificações que não são receptivas a descrição por motivo (por exemplo, compostos anti-sentido curtos compreendendo várias modificações e/ou ligações diferentes

em várias posições em todo o composto). As combinações referidas podem ser incorporadas a qualquer seqüência, que ou não seja revelada aqui, neste requerimento de patente. A listagem de seqüência acompanhando este arquivamento proporciona algumas seqüências de ácidos nucléicos independentes de modificação química. Embora esta listagem identifique cada seqüência como ou "RNA" ou "DNA" conforme requerido, na realidade, estas seqüências podem ser modificadas com qualquer combinação de motivos e/ou modificações químicas.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendem no mínimo um monômero modificado de alta afinidade. Em algumas modalidades, são proporcionados compostos anti-sentido curtos dirigidos para moléculas de ácido nucléico codificando alvos incluindo, mas não-limitadas a, ApoB-100 (também conhecida como APOB; antígeno Ag(x); apoB-48; apolipoproteína B; apolipoproteína B-100; apolipoproteína B-48), GCGR (também conhecido como receptor de glucagon; GR), CRP, DGAT2, GCCR, PCSK9, PTEN, PTP1B, SGLT2, e SOD1. Em algumas modalidades referidas, os compostos anti-sentido curtos referidos são dirigidos para um molécula de ácido nucléico codificando quaisquer destes alvos.

F. Alguns Alvos

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos podem ser designados para modular qualquer alvo. Em algumas modalidades, o alvo é clinicamente relevante. Em semelhantes modalidades, modulação do alvo resulta em benefício clínico. Alguns alvos são preferencialmente expressados no rim. Alguns alvos são preferencialmente expressados no fígado. Alguns alvos são associados com um distúrbio metabólico. Alguns alvos são associados com um distúrbio cardiovascular. Em algumas modalidades, um alvo é selecionado entre: ApoB, SGLT2, PCSK9, SOD1, CRP, GCCR, GCGR, DGAT2, PTP1B, e PTEN. Em algumas modalidades, um alvo é selecionado entre: ApoB, SGLT2, PCSK9, SOD1, CRP, GCCR, GCGR, DGAT2, e PTP1B. Em algumas modalidades, um alvo é qualquer proteína diferente de SGLT2.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos apre-

sentam redução de RNA-alvo específico do fígado e do rim *in vivo*. As propriedade referidas tornam estes compostos anti-sentido curtos particularmente úteis para inibição de muitos RNAs alvo envolvidos em doenças metabólicas e cardiovasculares. Portanto, são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, métodos para tratar metabólicos cardiovasculares ou distúrbios contactando os referidos tecidos do rim ou do fígado com compostos anti-sentido curtos dirigidos para RNAs associados com os referidos distúrbios. Portanto, também são proporcionados métodos para melhorar quaisquer de uma variedade de indicações de doenças metabólicas ou cardiovasculares com os compostos anti-sentido curtos da presente invenção.

1. ApoB

ApoB (também conhecida como apolipoproteína B-100; ApoB-100, apolipoproteína B-48; ApoB-48 e antígeno Ag(x)), é uma grande glicoproteína que serve a uma função indispensável na montagem e secreção de lipídeos e no transporte e captação mediada por receptores e liberação de classes distintas de lipoproteínas. ApoB realiza uma variedade de atividades, da absorção e processamento de lipídeos dietéticos à regulação dos níveis de lipoproteínas circulantes. Esta última propriedade fundamenta sua relevância em termos de suscetibilidade a aterosclerose, a qual é altamente correlacionada com a concentração ambiente de lipoproteínas contendo ApoB. ApoB-100 é o principal componente protéico de colesterol LDL e contém o domínio requerido para interação desta especie de lipoproteína com o receptor de LDL. Níveis elevados de colesterol LDL são um fator de risco para doença cardiovascular, inclusive aterosclerose.

Definições

"ApoB" é o produto genético ou proteína cuja expressão deve ser modulada por administração de um composto anti-sentido curto.

"Ácido nucléico ApoB" significa qualquer ácido nucléico codificando ApoB. Por exemplo, em determinadas modalidades, um ácido nucléico ApoB inclui, sem limitação, uma seqüência de DNA codificando ApoB, uma seqüência de RNA transcrita de DNA codificando ApoB, e uma seüência de RNAm codificando ApoB.

"RNAm ApoB" significa um RNAm codificando ApoB.

Indicações Terapêuticas de ApoB

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para modular a expressão de ApoB em um indivíduo compreendendo administrar um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para tratar um indivíduo compreendendo administrar uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB. Em algumas modalidades, o indivíduo tem hipercolesterolemia, hipercolesterolemia não-familiar, hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, hipercolesterolemia familiar homozigótica, dislipidemia mista, aterosclerose, um risco de desenvolver aterosclerose, doença cardíaca coronária, um histórico de doença cardíaca coronária, doença cardíaca coronária de início precoce, um ou mais fatores de risco para doença cardíaca coronária, diabetes tipo II, diabetes tipo II com dislipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, acidemia hipergraxa, esteatose hepática, esteatohepatite não-alcoólica, ou doença hepática graxa não-alcoólica.

Diretrizes para terapia de redução de lipídeo foram estabelecidas em 2001 pelo Terceiro Painel de Tratamento de Adulto (ATP III) do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (NCEP), e atualizadas em 2004 (Grundy et al., Circulation, 2004, 110, 227-239). As diretrizes incluem obter um perfila de lipoproteína completo, tipicamente depois de um jejum de 9 a 12 horas, para determinação dos níveis de colesterol LDL, colesterol total, e colesterol HDL. De acordo com as diretrizes mais recentemente estabelecidas, níveis de colesterol LDL de 130 a 159 mg/dL, de 160 a 189 mg/dL, e maiores do que ou iguais a 190 mg/dL são considerados limítrofe alto, alto, e muito alto, respectivamente. Níveis de colesterol total de 200 a 239 e maior do que ou igual a 240 mg/dL são considerados limítrofe alto e alto, respectivamente. Níveis de colesterol HDL de menos de 40 mg/dL são considerados baixos.

Em algumas modalidades, o indivíduo foi identificado como ne-

cessitando de terapia de redução de lipídeo. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo foi identificado como necessitando de terapia de redução de lipídeo de acordo com as diretrizes estabelecidas em 2001 pelo Terceiro Painel de Tratamento do Adulto (ATP III) do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (NCEP), e atualizado em 2004 (Grundy et al., Circulation, 2004, 110, 227-239). Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo tem colesterol LDL acima de 190 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo tem colesterol LDL acima de 160 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo tem colesterol LDL acima de 130 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo tem colesterol LDL acima de 100 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo deve manter o colesterol LDL abaixo de 160 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo deve manter o colesterol LDL abaixo de 130 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo deve manter o colesterol LDL abaixo de 100 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo deve manter o colesterol LDL abaixo de 70 mg/dL.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir ApoB em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir lipoproteína contendo ApoB em um indivíduo. Em algumas modalidades a invenção proporciona métodos para reduzir colesterol LDL em um indivíduo. Em algumas modalidades a invenção proporciona métodos para reduzir colesterol VLDL em um indivíduo. Em algumas modalidades a invenção proporciona métodos para reduzir colesterol IDL em um indivíduo. Em algumas modalidades a invenção proporciona métodos para reduzir colesterol não HDL em um indivíduo. Em algumas modalidades a invenção proporciona métodos para reduzir Lp(a) em um indivíduo. Em algumas modalidades a invenção proporciona métodos para reduzir triglicerídeo sérico em um indivíduo. Em algumas modalidades a invenção propor-

ciona métodos para reduzir triglicerídeo hepático em um indivíduo. Em algumas modalidades a invenção proporciona métodos para reduzir o colesterol LDL oxidado em um indivíduo. Em algumas modalidades a invenção proporciona métodos para reduzir pequenas partículas de LDL em um indivíduo. Em algumas modalidades a invenção proporciona métodos para reduzir pequenas partículas de VLDL em um indivíduo. Em algumas modalidades a invenção proporciona métodos para reduzir fosfolipídeos em um indivíduo. Em algumas modalidades a invenção proporciona métodos para reduzir fosfolipídeos oxidados em um indivíduo.

Em algumas modalidades a invenção proporciona métodos para reduzir a concentração de colesterol LDL oxidado em um sujeito. Em algumas modalidades referidas, a redução de ApoB, colesterol LDL, colesterol VLDL, colesterol IDL, colesterol total, colesterol não HDL, Lp(a), triglicerídeos, ou colesterol LDL oxidado é, independentemente, selecionada entre no mínimo 10%, no mínimo 15%, no mínimo 20%, no mínimo 25%, no mínimo 30%, no mínimo 35%, no mínimo 40%, no mínimo 45%, no mínimo 50%, no mínimo 55%, no mínimo 60%, no mínimo 65%, no mínimo 70%, no mínimo 75%, no mínimo 80%, no mínimo 85%, no mínimo 90%, no mínimo 95%, e no mínimo 100%. Em algumas modalidades referidas, a redução de ApoB, colesterol LDL, colesterol VLDL, colesterol IDL, colesterol total, colesterol não HDL, Lp(a), triglicerídeos, ou colesterol LDL oxidado é, independentemente, selecionada entre no mínimo 20%, no mínimo 30%, no mínimo 40%, no mínimo 50%, no mínimo 60%, e no mínimo 70%. Em algumas modalidades referidas, a redução de ApoB, colesterol LDL, colesterol VLDL, colesterol IDL, colesterol total, colesterol não HDL, Lp(a), triglicerídeos, ou colesterol LDL oxidado é, independentemente, selecionada entre no mínimo 40%, no mínimo 50%, no mínimo 60%, e no mínimo 70%.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona método para aumentar a concentração de colesterol HDL em um sujeito.

Em algumas modalidades, os métodos proporcionados pela presente invenção não reduzem o colesterol HDL. Em algumas modalidades, os métodos proporcionados pela presente invenção não resultam em acúmulo

de lipídeos no fígado. Em algumas modalidades, os métodos proporcionados pela presente invenção não causam esteatose hepática.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir a concentração de ApoB em um sujeito ao mesmo tempo que reduzindo efeitos colaterais associados com o tratamento. Em algumas modalidades referidas, um efeito colateral é toxicidade hepática. Em algumas modalidades referidas, um efeito colateral é função hepática anormal. Em algumas modalidades referidas, um efeito colateral é alanina aminotransferase elevada (ALT). Em algumas modalidades referidas, um efeito colateral é aspartato aminotransferase elevada (AST).

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir a concentração de ApoB em um sujeito que não esteja atingindo níveis alvo de colesterol LDL como um resultado da terapia de redução de lipídeo. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB é o único agente de redução de lipídeo administrado ao sujeito. Em algumas modalidades referidas, o sujeito não cumpriu a terapia de redução de lipídeo recomendada. Em algumas modalidades referidas, uma composição farmacêutica da invenção é co-administrada com uma terapia de redução de lipídeo diferente adicional. Em algumas modalidades referidas, uma terapia adicional de redução de lipídeo é aferese de LDL. Em algumas modalidades referidas, uma terapia adicional de redução de lipídeo é uma estatina. Em algumas modalidades referidas, uma terapia adicional de redução de lipídeo é ezetimibe.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir a concentração de ApoB em um sujeito intolerante à estatina. Em algumas modalidades referidas, o sujeito tem aumentos da concentração de creatina quinase como um resultado da administração de estatina. Em algumas modalidades referidas, o sujeito tem anormalidades da função hepática como um resultado da administração de estatina. Em algumas modalidades referidas, o sujeito tem dores musculares como um resultado da administração de estatina. Em algumas modalidades referidas, o sujeito tem efeitos colaterais do sistema nervoso central como um resultado da administração

de estatina. Em algumas modalidades, o sujeito não cumpriu a administração de estatina recomendada.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir os triglicerídeos hepáticos em um sujeito. Em algumas modalidades referidas, o sujeito tem triglicerídeos hepáticos elevados. Em algumas modalidades referidas, o sujeito tem esteatohepatite. Em algumas modalidades referidas, o sujeito tem esteatose. Em algumas modalidades referidas, os níveis de triglicerídeos hepáticos são medidos por eatudo por imagens de ressonância magnética.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir o risco de doença cardíaca coronária em um sujeito. Em algumas modalidades a invenção proporciona métodos para retardar a progressão de aterosclerose em um sujeito. Em algumas modalidades referidas, a invenção proporciona métodos para interromper a progressão de aterosclerose em um sujeito. Em algumas modalidades referidas, a invenção proporciona métodos para reduzir o tamanho e/ou a prevalência de placas ateroscleróticas em um sujeito. Em algumas modalidades os métodos proporcionados reduzem o risco de desenvolver aterosclerose de um sujeito.

Em algumas modalidades os métodos proporcionados melhoram o resultado cardiovascular em um sujeito. Em algumas modalidades referidas, o resultado cardiovascular aprimorado é a redução do risco de desenvolver doença cardíaca coronária. Em algumas modalidades referidas, o resultado cardiovascular aprimorado é uma redução na ocorrência de um ou mais eventos cardiovasculares importantes, os quais incluem, mas não estão limitados a, morte, enfarte do miocárdio, reenfarte, derrame, choque cardiogênico, edema pulmonar, parada cardíaca, e disritmia atrial. Em algumas modalidades referidas, o resultado cardiovascular aprimorado é evidenciado por melhora da espessura média da íntima da carótida. Em algumas modalidades referidas, melhora da espessura média da íntima da carótida é uma redução da espessura. Em algumas modalidades referidas, melhora da espessura média da íntima da carótida é uma prevenção de um aumento da espessura média da íntima.

Em algumas modalidades uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB é para uso em terapia. Em algumas modalidades, a terapia é a redução de colesterol LDL, ApoB, colesterol VLDL, colesterol IDL, colesterol não HDL, Lp(a), triglicerídeo sérico, triglicerídeo hepático, colesterol LDL oxidado, partículas pequenas de LDL, partículas pequenas de VLDL, fosfolipídeos, ou fosfolipídeos oxidados em um indivíduo. Em algumas modalidades, a terapia é o tratamento de hipercolesterolemia, hipercolesterolemia não-familiar, hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, hipercolesterolemia familiar homozigótica, dislipidemia mista, aterosclerose, um risco de desenvolver aterosclerose, doença cardíaca coronária, um histórico de doença cardíaca coronária, doença cardíaca coronária de início precoce, um ou mais fatores de risco para doença cardíaca coronária, diabetes tipo II, diabetes tipo II com dislipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, acidemia hipergraxa, esteatose hepática, esteatohepatite não-alcoólica, ou doença hepática graxa não-alcoólica. Em modalidades adicionais, a terapia é a redução do risco de doença cardíaca coronária. Em algumas modalidades a terapia é a prevenção de aterosclerose. Em algumas modalidades, a terapia é a prevenção de doença cardíaca coronária.

Em algumas modalidades uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB é usado para a preparação de um medicamento para reduzir colesterol LDL, ApoB, colesterol VLDL, colesterol IDL, colesterol não HDL, Lp(a), triglicerídeo sérico, triglicerídeo hepático, colesterol LDL oxidado, partículas pequenas de LDL, partículas pequenas de VLDL, fosfolipídeos, ou fosfolipídeos oxidados em um indivíduo. Em algumas modalidades, composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB é usado para a preparação de um medicamento para reduzir o risco de doença cardíaca coronária. Em algumas modalidades um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB é usado para a preparação de um medicamento para o tratamento de hipercolesterolemia, hipercolesterolemia não-familiar, hipercolesterolemia familiar, hiperco-

lesterolemia familiar heterozigótica, hipercolesterolemia familiar homozigótica, dislipidemia mista, aterosclerose, um risco de desenvolver aterosclerose, doença cardíaca coronária, um histórico de doença cardíaca coronária, doença cardíaca coronária de início precoce, um ou mais fatores de risco para doença cardíaca coronária, diabetes tipo II, diabetes tipo II com dislipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, acidemia hipergraxa, esteatose hepática, esteatohepatite não-alcoólica, ou doença hepática graxa não-alcoólica.

Terapias de Combinação de ApoB

Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB são co-administradas com um ou mais outros agentes farmacêuticos. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar a mesma doença ou condição que a uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades referidas, um ou mais agentes farmacêuticos são agentes de redução de lipídeo. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar uma doença ou condição diferentes como a uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar um efeito indesejado de uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção são co-administradas com outro agente farmacêutico para tratar um efeito indesejado deste outro agente farmacêutico. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são administrados ao mesmo tempo. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são administrados em momentos diferentes. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são preparados juntos em uma única formulação. Em algu-

mas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são preparados separadamente.

Em algumas modalidades, agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB incluem agentes de redução de lipídeo. Em algumas modalidades referidas, agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica da presente invenção incluem, mas não estão limitados uma atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, e ezetimibe. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo é administrado antes da administração de uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo é administrado depois da administração de uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo é administrado ao mesmo tempo que uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades referidas, a dose de um agente de redução de lipídeo co-administrado é a mesma que a dose que seria administrada se o agente de redução de lipídeo fosse administrado sozinho. Em algumas modalidades referidas, a dose de um agente de redução de lipídeo co-administrado é menor do que a dose que seria administrada se o agente de redução de lipídeo fosse administrado sozinho. Em algumas modalidades referidas, a dose de um agente de redução de lipídeo co-administrado é maior do que a dose que seria administrada se o agente de redução de lipídeo fosse administrado sozinho.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor da HMG-CoA redutase. Em algumas modalidades referidas, o inibidor da HMG-CoA redutase é uma estatina. Em algumas modalidades referidas, a estatina é selecionada entre atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, e rosuvastatina.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor da absorção de colesterol. Em algumas modali-

dades referidas, inibidor da absorção de colesterol é ezetimibe.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor da HMG-CoA redutase co-formulado e inibidor da absorção de colesterol. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo co-formulado é ezetimibe/sinvastatina.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor protéico de transferência de triglicerídeos microssômicos (MTP inibidor).

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-administrado é um seqüestrante de ácidos biliares. Em algumas modalidades referidas, o seqüestrante de ácidos biliares é selecionado entre colestiramina, colestipol, e colesevelam.

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-administrado é um ácido nicotínico. Em algumas modalidades referidas, o ácido nicotínico é selecionado entre ácido nicotínico de liberação imediata, ácido nicotínico de liberação prolongada, e ácido nicotínico de liberação gradual.

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-administrado é um ácido fíbrico. Em algumas modalidades referidas, um ácido fíbrico é selecionado entre genfibrozila, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato, e ciprofibrato.

Exemplos adicionais de agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB incluem, mas não estão limitados a, corticosteróides, incluindo mas não limitados à prednisona; imunoglobulinas, incluindo, mas não-limitadas à imunoglobulina intravenosa (IVIg); analgésicos (por exemplo, acetaminofen); agentes antiinflamatórios, incluindo, mas não limitados à drogas antiinflamatórias não-esteróides (por exemplo, ibuprofeno, inibidores de COX-1, e inibidores de COX-2); salicilatos; antibióticos; antivirais; agentes antifúngicos; agentes antidiabéticos (por exemplo, biguanidas, inibidores de glucosidase, insulinas, sulfoniluréias, e tiazolidenodionas); modificadores adrenérgicos; diuréticos;

hormônios (por exemplo, esteróides anabólicos, androgênio, estrogênio, calcitonina, progestina, somatostan, e hormônios tiroidianos); imunomoduladores; relaxantes musculares; antihistamínicos; agentes contra osteoporose (por exemplo, bifosfonatos, calcitonina, e estrogênios); prostaglandinas, agentes antineoplásicos; agentes psicoterápicos; sedativos; produtos de arbusto venenoso dos Estados Unidos, semelhante ao sumagre venenoso ou espécie de sumagre venenoso; anticorpos; e vacinas.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB pode ser administrada em combinação com uma terapia de redução de lipídeo. Em algumas modalidades referidas, uma terapia de redução de lipídeo é alteração terapêutica do estilo de vida. Em algumas modalidades referidas, uma terapia de redução de lipídeo é aferese de LDL.

Em uma modalidade, os compostos anti-sentido proporcionados aqui, neste requerimento de patente, podem ser usados para reduzir o nível de lipoproteínas contendo apolipoproteína B em um indivíduo humano. Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, "lipoproteína contendo apolipoproteína B" se refere a qualquer lipoproteína que tem apolipoproteína B como seu componente protéico, e entende-se que inclui LDL, VLDL, IDL, e lipoproteína(a). LDL, VLDL, IDL e lipoproteína(a) cada contêm uma molécula de apolipoproteína B, portanto uma medida da apolipoproteína B sérica reflete o número total destas lipoproteínas. Conforme é de conhecimento na técnica, cada uma das lipoproteínas supracitadas é aterogênica. Portanto, a redução de uma ou mais lipoproteínas contendo apolipoproteína B no soro pode proporcionar um benefício terapêutico a um indivíduo humano. Partículas de LDL pequenas são consideradas como sendo particularmente aterogênicas em relação a partículas de LDL grandes, portanto a redução das partículas de LDL pequenas pode proporcionar um benefício terapêutico a um indivíduo humano. Parâmetros lipídicos adicionais também podem ser determinados em um sujeito. A redução da proporção colesterol total:HDL ou proporção LDL:HDL é uma aprimoramento clinicamente desejável na proporção do colesterol. Similarmente, é clinicamente desejável reduzir os trigli-

cerídeos séricos em humanos que apresentam níveis lipídicos elevados.

Outras indicações de doença cardiovascular que podem ser medidas em um sujeito incluem tamanho de partícula de LDL sérico; concentração de ésteres colesterílicos de LDL sérico; composição de ésteres colesterílicos de LDL sérico; a extensão de poliinsaturação de de ésteres colesterílicos de LDL sérico; e serum HDL colesterol níveis. Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, "tamanho de partícula de LDL sérico" se refere à classificação do tamanho de partícula de LDL sérico, que pode ser muito pequeno, pequeno, médio, ou grande, e é tipicamente expresso em g/μmol. No contexto da presente invenção, "concentração de ésteres colesterílicos de LDL sérico" significa a quantidade de ésteres colesterílicos presentes em partículas de LDL, e é tipicamente medida como mg/dL. No contexto da presente invenção, "composição de ésteres colesterílicos de LDL sérico" é uma medida da percentagem de ácidos graxos de ésteres colesterílicos saturados, monoinsaturados e poliinsaturados presentes em partículas de LDL sérico. "Poliinsaturação de de ésteres colesterílicos de LDL sérico" significa a percentagem de ácidos graxos de ésteres colesterílicos poliinsaturados em partículas de LDL sérico.

Métodos para obter amostras de soro ou plasma para análise e métodos de preparação das amostras de soro para permitir análise são de conhecimento geral daqueles versados na técnica. Com respeito a medições de lipoproteínas, colesterol, triglicerídeo e ésteres colesterílicos, os termos "soro" e "plasma" são usados aqui, neste requerimento de patente, de modo intercambiável.

Em outra modalidade, os compostos anti-sentido proporcionados aqui, neste requerimento de patente, podem ser usados para tratar distúrbios metabólicos. Uma variedade de biomarcadores podem ser usados para avaliar doença metabólica. Por exemplo, os níveis de glicose sangüínea podem ser determinados por um médico ou mesmo pelo paciente usando um kit de teste ou glucômetro disponível comumente (por exemplo, o kit Ascensia ELITE®, Ascensia (Bayer), Tarrytown NY, ou Accucheck, Roche Diagnostics). Também pode ser medida a hemoglobina glicada (HbA_{1c}). HbA_{1c} é uma

variante de hemoglobina menor estável formada *in vivo* através de modificação pós-translacional por glicose, e contém predominantemente cadeias ß de terminal de NH_2 glicadas. Há uma forte correlação entre os níveis de HbA_{1c} e os níveis médios de glicose sangüínea durante os 3 meses anteriores. Portanto HbA_{1c} é freqüentemente visualizada como o "padrão de ouro" para medir o controle da glicose sangüínea sustentada (Bunn, H.F. et al., 1978, Science. 200, 21-7). A HbA_{1c} pode ser medida por HPLC de permuta iônica ou imunoensaio; kits de coleta de sangue doméstica e remessa para medição da HbA_{1c} estão atualmente amplamente disponíveis. A frutosamina sérica é outra medida de controle de glicose estável e pode ser medida por um método colorimétrico (Cobas Integra, Roche Diagnostics).

Alguns Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para um Ácido Nucléico ApoB

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são dirigidos para um ácido nucléico ApoB tendo a seqüência do GENBANK® de Acesso Nº NM_000384.1, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 1 é no mínimo 90% complementar à SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 1 é no mínimo 95% complementar à SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 1 é 100% complementar à SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre as seqüências de nucleotídeos determinadas na Tabela 2 e na Tabela 3.

A seqüência de nucleotídeos determinada em cada NO de SEQ ID nas Tabelas 2 e 3 é independente de qualquer modificação para uma porção açúcar, um ligação monomérica, ou uma nucleobase. Deste modo, compostos anti-sentido curtos definidos por um NO de SEQ ID pode compreender, independentemente, uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Compostos anti-

sentido descrito pelo Número Isis (Isis NO.) indicam uma combinação de seqüência de nucleobases e uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase.

As Tabelas 2 e 3 ilustram exemplos de compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 1. A Tabela 2 ilustra compostos anti-sentido curtos que são 100% complementares à SEQ ID NO: 1. A Tabela 3 ilustra compostos anti-sentido curtos que têm uma ou duas combinações inadequadas com respeito à SEQ ID NO: 1. A coluna com título 'motivo de gápmero' indica o motivo asa-gap-asa de cada um dos compostos anti-sentido curtos. O segmento de gap compreende 2'-desoxinucleotídeos e cada nucleotídeo de cada segmento de asa compreende um açúcar 2'-modificado. O açúcar 2'-modificado em particular também é indicado na coluna de 'motivo de gápmero'. Por exemplo, '2-10-2 MOE' significa um motivo de gápmero 2-10-2, onde um segmento de gap de dez 2'-desoxinucleotídeos é flanqueado por segmentos de asa de dois nucleotídeos, onde os nucleotídeos dos segmentos de asa são nucleotídeos 2'-MOE. Ligações internucleosídeos são fosforotioato. Os compostos anti-sentido curtos compreendem 5-metilcitidina ao invés de citosina não modificada, a menos que "citosina não modificada" esteja listada na coluna de motivo de gápmero, em cujo caso as citosinas indicadas são citosinas não modificadas. Por exemplo, "5-mC em gap somente" indica que o segmento de gap tem 5-metilcitosinas, ao passo que os segmentos de asa têm citosinas não modificadas.

Tabela 2: Compostos Anti-sentido Curtos dirigidos para SEQ ID NO: 1

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372816	263	278	CCGGAGGTGCTT-GAAT	3-10-3 MOE	16
372894	264	277	CGGAGGTGCTTGAA	2-10-2 MOE	17
372817	428	443	GAAGCCATA-CACCTCT	3-10-3 MOE	18
372895	429	442	AAGCCATACACCTC	2-10-2 MOE	19

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372818	431	446	GTTGAAGCCATA-CACC	3-10-3 MOE	20
372896	432	445	TTGAAGCCATACAC	2-10-2 MOE	21
372819	438	453	CCTCAGGGTTGA-AGCC	3-10-3 MOE	22
372897	439	452	CTCAGGGTTGAAGC	2-10-2 MOE	23
372820	443	458	TTTGCCCT-CAGGGTTG	3-10-3 MOE	24
372898	444	457	TTGCCCTCAGGGTT	2-10-2 MOE	25
372821	468	483	AGTTCTTGGTTTTCT T	3-10-3 MOE	26
372899	469	482	GTTCTTGGTTTTCT	2-10-2 MOE	27
372822	587	602	CCTCTTGATGTT-CAGG	3-10-3 MOE	28
372900	588	601	CTCTTGATGTTCAG	2-10-2 MOE	29
372823	592	607	ATGCCCCTCTT-GATGT	3-10-3 MOE	30
372901	593	606	TGCCCCTCTTGATG	2-10-2 MOE	31
346583	715	728	TGCCACATTGCCCT	3-8-3 MOE	32
346584	716	729	TTGCCACATTGCCC	3-8-3 MOE	33
346585	717	730	GTTGCCACATTGCC	3-8-3 MOE	34
346586	718	731	TGTTGCCACATTGC	3-8-3 MOE	35
346587	719	732	CTGTTGCCACATTG	3-8-3 MOE	36
346588	720	733	TCTGTTGCCACATT	3-8-3 MOE	37

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
346589	721	734	TTCTGTTGCCACAT	3-8-3 MOE	38
346590	722	735	TTTCTGTTGCCACA	3-8-3 MOE	39
346591	723	736	ATTTCTGTTGCCAC	3-8-3 MOE	40
372824	929	944	GTAGGAGAAAGG-CAGG	3-10-3 MOE	41
372902	930	943	TAGGAGAAAGGCAG	2-10-2 MOE	42
372825	1256	1271	GGCTTGTAAAGT-GATG	3-10-3 MOE	43
372903	1257	1270	GCTTGTAAAGTGAT	2-10-2 MOE	44
372826	1304	1319	CCACTGGAG-GATGTGA	3-10-3 MOE	45
372904	1305	1318	CACTGGAGGATGTG	2-10-2 MOE	46
372829	2135	2150	TTTCAG-CATGCTTTCT	3-10-3 MOE	47
372907	2136	2149	TTCAGCATGCTTTC	2-10-2 MOE	48
372832	2774	2789	CATATTTGTCACAA-AC	3-10-3 MOE	49
372910	2775	2788	ATATTTGTCACAAA	2-10-2 MOE	50
372833	2779	2794	ATGCCCATATTTGT-CA	3-10-3 MOE	51
372911	2780	2793	TGCCCATATTTGTC	2-10-2 MOE	52
372835	2961	2976	TTTTGGTGGTAGA-GAC	3-10-3 MOE	53
372913	2962	2975	TTTGGTGGTAGAGA	2-10-2 MOE	54
346592	3248	3261	TCTGCTTCGCACCT	3-8-3 MOE	55

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
346593	3249	3262	GTCTGCTTCGCACC	3-8-3 MOE	56
346594	3250	3263	AGTCTGCTTCGCAC	3-8-3 MOE	57
346595	3251	3264	CAGTCTGCTTCGCA	3-8-3 MOE	58
346596	3252	3265	TCAGTCTGCTTCGC	3-8-3 MOE	59
346597	3253	3266	CTCAGTCTGCTTCG	3-8-3 MOE	60
346598	3254	3267	CCTCAGTCTGCTTC	3-8-3 MOE	61
346599	3255	3268	GCCTCAGTCTGCTT	3-8-3 MOE	62
346600	3256	3269	AGCCTCAGTCTGCT	3-8-3 MOE	63
372836	3350	3365	AACTCTGAG-GATTGTT	3-10-3 MOE	64
372914	3351	3364	ACTCTGAGGATTGT	2-10-2 MOE	65
372837	3355	3370	TCATTAACTCTGAG-GA	3-10-3 MOE	66
372915	3356	3369	CATTAACTCTGAGG	2-10-2 MOE	67
372838	3360	3375	ATTCATCATTA-ACTCT	3-10-3 MOE	68
372916	3361	3374	TTCATCATTAACTC	2-10-2 MOE	69
372839	3409	3424	TTGTTCTGAATGTC-CA	3-10-3 MOE	70
387461	3409	3424	TTGTTCTGAATGTC-CA	3-10-3 Metile-noóxi BNA citosinas não modificadas em gap	70
380147	3409	3424	TTGTTCTGAATGTC-CA	3-10-3 Metile-noóxi BNA	70

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372917	3410	3423	TGTTCTGAATGTCC	2-10-2 MOE	73
372840	3573	3588	CAGATGAGTC-CATTTG	3-10-3 MOE	74
372918	3574	3587	AGATGAGTCCATTT	2-10-2 MOE	75
372841	3701	3716	ATCCACAGGGAA-ATTG	3-10-3 MOE	76
372919	3702	3715	TCCACAGGGAAATT	2-10-2 MOE	77
372843	4219	4234	CAGTTGTACA-AGTTGC	3-10-3 MOE	78
372921	4220	4233	AGTTGTACAAGTTG	2-10-2 MOE	79
372844	4301	4316	CACAGAGT-CAGCCTTC	3-10-3 MOE	80
372922	4302	4315	ACAGAGTCAGCCTT	2-10-2 MOE	81
372845	4308	4323	GGTCAACCACA-GAGTC	3-10-3 MOE	82
372923	4309	4322	GTCAACCACAGAGT	2-10-2 MOE	83
346601	5588	5601	CAGCCACATGCAGC	3-8-3 MOE	84
346602	5589	5602	CCAGCCACATGCAG	3-8-3 MOE	85
346603	5590	5603	ACCAGCCACATGCA	3-8-3 MOE	86
346604	5591	5604	TACCAGCCACATGC	3-8-3 MOE	87
346605	5592	5605	TTACCAGCCACATG	3-8-3 MOE	88
346606	5593	5606	GTTACCAGCCACAT	3-8-3 MOE	89
346607	5594	5607	GGTTACCAGCCACA	3-8-3 MOE	90

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
346608	5595	5608	AGGTTACCAGCCAC	3-8-3 MOE	91
346609	5596	5609	TAGGTTACCAGCCA	3-8-3 MOE	92
372851	5924	5939	AGGTTCTGCTTTCA-AC	3-10-3 MOE	93
372929	5925	5938	GGTTCTGCTTTCAA	2-10-2 MOE	94
372854	6664	6679	TACTGATCAAATTG-TA	3-10-3 MOE	95
372932	6665	6678	ACTGATCAAATTGT	2-10-2 MOE	96
372855	6908	6923	TTTTTCTTG-TATCTGG	3-10-3 MOE	97
372933	6909	6922	TTTTCTTGTATCTG	2-10-2 MOE	98
372856	7190	7205	ATCCATTAAA-ACCTGG	3-10-3 MOE	99
372934	7191	7204	TCCATTAAAACCTG	2-10-2 MOE	100
372858	7817	7832	ATATTGCTCTGCAA-AG	3-10-3 MOE	101
372936	7818	7831	TATTGCTCTGCAAA	2-10-2 MOE	102
346610	7818	7831	TATTGCTCTGCAAA	3-8-3 MOE	102
346611	7819	7832	ATATTGCTCTGCAA	3-8-3 MOE	104
346612	7820	7833	AATATTGCTCTGCA	3-8-3 MOE	105
346613	7821	7834	GAATATTGCTCTGC	3-8-3 MOE	106
346614	7822	7835	AGAATATTGCTCTG	3-8-3 MOE	107
346615	7823	7836	TAGAATATTGCTCT	3-8-3 MOE	108

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
346616	7824	7837	ATAGAATATTGCTC	3-8-3 MOE	109
346617	7825	7838	GATAGAATATTGCT	3-8-3 MOE	110
346618	7826	7839	GGATAGAATATTGC	3-8-3 MOE	111
372859	7995	8010	ATGGAATCCTCAA-ATC	3-10-3 MOE	112
372937	7996	8009	TGGAATCCTCAAAT	2-10-2 MOE	113
372861	8336	8351	GAATTCTGGTATGT-GA	3-10-3 MOE	114
372939	8337	8350	AATTCTGGTATGTG	2-10-2 MOE	115
372862	8341	8356	AGCTGGAATTCTGG-TA	3-10-3 MOE	116
372940	8342	8355	GCTGGAATTCTGGT	2-10-2 MOE	117
372863	8539	8554	TGAAAATCAAAATT-GA	3-10-3 MOE	118
372941	8540	8553	GAAAATCAAAATTG	2-10-2 MOE	119
372871	9344	9359	AAACAGTGCATAGT-TA	3-10-3 MOE	120
372949	9345	9358	AACAGTGCATAGTT	2-10-2 MOE	121
372872	9515	9530	TTCAGGAATTGTTA-AA	3-10-3 MOE	122
372950	9516	9529	TCAGGAATTGTTAA	2-10-2 MOE	123
372875	9794	9809	TTTTGTTTCATTATAG	3-10-3 MOE	124
372953	9795	9808	TTTGTTTCATTATA	2-10-2 MOE	125
372877	10157	10172	GATGACACTTGATT-TA	3-10-3 MOE	126

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372955	10158	10171	ATGACACTTGATTT	2-10-2 MOE	127
372878	10161	10176	GTGTGATGACACTT-GA	3-10-3 MOE	128
372956	10162	10175	TGTGATGACACTTG	2-10-2 MOE	129
372879	10167	10182	TATTCAGTGTGAT-GAC	3-10-3 MOE	130
372957	10168	10181	ATTCAGTGTGATGA	2-10-2 MOE	131
372880	10172	10187	ATTGGTATT-CAGTGTG	3-10-3 MOE	132
372958	10173	10186	TTGGTATTCAGTGT	2-10-2 MOE	133
346619	10838	10851	CCTCTAGCTGTAAG	3-8-3 MOE	134
346620	10839	10852	CCCTCTAGCTGTAA	3-8-3 MOE	135
346621	10840	10853	GCCCTCTAGCTGTA	3-8-3 MOE	136
346622	10841	10854	GGCCCTCTAGCTGT	3-8-3 MOE	137
346623	10842	10855	AGGCCCTCTAGCTG	3-8-3 MOE	138
346624	10843	10856	GAGGCCCTCTAGCT	3-8-3 MOE	139
346625	10844	10857	AGAGGCCCTCTAGC	3-8-3 MOE	140
346626	10845	10858	AAGAGGCCCTCTAG	3-8-3 MOE	141
346627	10846	10859	AAAGAGGCCCTCTA	3-8-3 MOE	142
372890	13689	13704	GAATGGACAGGT-CAAT	3-10-3 MOE	143
372968	13690	13703	AATGGACAGGTCAA	2-10-2 MOE	144

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372891	13694	13709	GTTTTGAATGGA-CAGG	3-10-3 MOE	145
372969	13695	13708	TTTTGAATGGACAG	2-10-2 MOE	146
372892	13699	13714	TGGTAGTTTTGA-ATGG	3-10-3 MOE	147
372970	13700	13713	GGTAGTTTTGAATG	2-10-2 MOE	148
346628	13907	13920	TCACTGTATGGTTT	3-8-3 MOE	149
346629	13908	13921	CTCACTGTATGGTT	3-8-3 MOE	150
346630	13909	13922	GCTCACTGTATGGT	3-8-3 MOE	151
346631	13910	13923	GGCTCACTGTATGG	3-8-3 MOE	152
346632	13911	13924	TGGCTCACTGTATG	3-8-3 MOE	153
346633	13912	13925	CTGGCTCACTGTAT	3-8-3 MOE	154
346634	13913	13926	GCTGGCTCACTGTA	3-8-3 MOE	155
346635	13914	13927	GGCTGGCTCACTGT	3-8-3 MOE	156
346636	13915	13928	AGGCTGGCTCACTG	3-8-3 MOE	157
346637	13963	13976	CAGGTCCAGTTCAT	3-8-3 MOE	158
346638	13964	13977	GCAGGTCCAGTTCA	3-8-3 MOE	159
346639	13965	13978	TGCAGGTCCAGTTC	3-8-3 MOE	160
346640	13966	13979	GTGCAGGTCCAGTT	3-8-3 MOE	161
346641	13967	13980	GGTGCAGGTCCAGT	3-8-3 MOE	162

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
346642	13968	13981	TGGTGCAGGTCCAG	3-8-3 MOE	163
346643	13969	13982	TTGGTGCAGGTCCA	3-8-3 MOE	164
346644	13970	13983	TTTGGTGCAGGTCC	3-8-3 MOE	165
346645	13971	13984	CTTTGGTGCAGGTC	3-8-3 MOE	166
346646	14051	14064	TAACTCAGATCCTG	3-8-3 MOE	167
346647	14052	14065	ATAACTCAGATCCT	3-8-3 MOE	168
346648	14053	14066	AATAACTCAGATCC	3-8-3 MOE	169
346649	14054	14067	AAATAACTCAGATC	3-8-3 MOE	170
346650	14055	14068	AAAATAACTCAGAT	3-8-3 MOE	171
346651	14056	14069	CAAAATAACTCAGA	3-8-3 MOE	172
346652	14057	14070	GCAAAATAACTCAG	3-8-3 MOE	173
346653	14058	14071	AGCAAAATAACTCA	3-8-3 MOE	174
346654	14059	14072	TAGCAAAATAACTC	3-8-3 MOE	175

Tabela 3: Compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 1 e tendo 1 ou 2 combinações inadequadas

Isis Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372894	771	784	CGGAGGTGCTT-GAA	2-10-2 MOE	17
372905	1111	1124	CAGGGCCTGGA-GAG	2-10-2 MOE	176
346628	1493	1506	TCACTGTATGGTTT	3-8-3 MOE	149

Isis Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372828	2006	2021	TCTGAAGTCCAT-GATC	3-10-3 MOE	177
372906	2007	2020	CTGAAGTCCAT-GAT	2-10-2 MOE	178
372830	2382	2397	TGGGCATGATTC-CATT	3-10-3 MOE	179
372908	2383	2396	GGGCATGATTC-CAT	2-10-2 MOE	180
346616	3162	3175	ATAGAATATTGCTC	3-8-3 MOE	109
346617	3163	3176	GATAGAATATTGCT	3-8-3 MOE	110
372929	3513	3526	GGTTCTGCTTT-CAA	2-10-2 MOE	94
372946	3800	3813	TGGAGCC-CACGTGC	2-10-2 MOE	181
372904	4040	4053	CACTGGAG-GATGTG	2-10-2 MOE	46
372842	4084	4099	TTGAAGTT-GAGGGCTG	3-10-3 MOE	182
372920	4085	4098	TGAAGTT-GAGGGCT	2-10-2 MOE	183
346586	4778	4791	TGTTGCCA-CATTGC	3-8-3 MOE	35
372847	5030	5045	ACCAGTATTA-ATTTTG	3-10-3 MOE	184
372925	5031	5044	CCAGTATTAATTTT	2-10-2 MOE	185
372848	5192	5207	GTGTTCTTTGA-AGCGG	3-10-3 MOE	186
372926	5193	5206	TGTTCTTTGA-AGCG	2-10-2 MOE	187
372953	5625	5638	TTTGTTTCATTATA	2-10-2 MOE	125
372935	7585	7598	AGTTACTTTGGTGT	2-10-2 MOE	188
372860	8255	8270	TGGTACATGGA-AGTCT	3-10-3 MOE	189

Isis Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372938	8256	8269	GGTACATGGA-AGTC	2-10-2 MOE	190
391260	8256	8269	GGTACATGGA-AGTC	2-10-2 MOE	190
392068	8256	8269	GGTACATGGA-AGTC	2-10-2 MOE	190
387462	8256	8269	GGTACATGGA-AGTC	2-10-2 Metile-noóxi BNA	190
391872	8256	8269	GGTACATGGA-AGTC	1-1-10-2 2'-(butilacetomi-do)-palmitamida Metilenoóxi BNA/Metilenoó xi BNA citosinas não modificadas em gap	190
380148	8256	8269	GGTACATGGA-AGTC	2-10-2 Metile-noóxi BNA	190
391871	8256	8269	GGTACATGGA-AGTC	1-1-10-2 2'-(butilacetomi-do)-palmitami-da/MOE/MOE citosinas não modificadas em gap	190
391755	8256	8269	GGTACATGGA-AGTC	2-10-2 ENA mC em asa somente	190
398296	8256	8269	GGTACATGGA-AGTC	2-10-2 (6'S)-6'-metila-Metilenoóxi BNA Citosinas não modifica-das	190
372942	8455	8468	TCCATGCCA-TATGT	2-10-2 MOE	200
372865	8888	8903	CCCTGAAGA-AGTCCAT	3-10-3 MOE	201

Isis Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372943	8889	8902	CCTGAAGAAGTC-CA	2-10-2 MOE	202
372866	8908	8923	GCCCAGTTCCAT-GACC	3-10-3 MOE	203
372944	8909	8922	CCCAGTTCCAT-GAC	2-10-2 MOE	204
372867	9058	9073	TTGAGGAAGCCA-GATT	3-10-3 MOE	205
372945	9059	9072	TGAGGAAGCCA-GAT	2-10-2 MOE	206
372870	9261	9276	TGGATGCAGTA-ATCTC	3-10-3 MOE	207
372948	9262	9275	GGATGCAGTA-ATCT	2-10-2 MOE	208
372881	10185	10200	TATAAAGTCCAG-CATT	3-10-3 MOE	209
372959	10186	10199	ATAAAGTCCAG-CAT	2-10-2 MOE	210
372882	10445	10460	AAGTTCCTGCTT-GAAG	3-10-3 MOE	211
372960	10446	10459	AGTTCCTGCTT-GAA	2-10-2 MOE	212
372964	11451	11464	AATGGTGAAG-TACT	2-10-2 MOE	213
346612	13459	13472	AATATTGCTCTGCA	3-8-3 MOE	105
346613	13460	13473	GAA-TATTGCTCTGC	3-8-3 MOE	106

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 263-278 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, compostos anti-sentido curtos dirigidos para nucleotídeos 263-278 de SEQ ID NO: 1 compreendem uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO: 16 ou 17. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 263-278 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372816 ou 372894.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 428-

483 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 428-483 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, ou 27. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 428-483 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372817, 372895, 372818, 372896, 372819, 372897, 372820, 372898, 372821, ou 372899.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 428-458 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 428-458 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou 25. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 428-458 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372817, 372895, 372818, 372896, 372819, 372897, 372820, ou 372898.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 468-483 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 468-483 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 26 ou 27. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 468-483 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372821 ou 372899.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 587-607 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 587-607 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 28, 29, 30, ou 31. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 587-607 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372822, 372900, 372823, ou 372901.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 715-736 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 715-736 de SEQ ID NO: 1 com-

preende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, ou 40. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 715-736 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 346583, 346584, 346585, 346586, 346587, 346588, 346589, 346590, ou 346591.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 929-944 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 929-944 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 41 ou 42. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 929-944 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372824 ou 372902.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1256-1319 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1256-1319 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 43, 44, 45, ou 46. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1256-1319 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372825, 372903, 372826, ou 372904.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1256-1271 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1256-1271 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 43 ou 44. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1256-1271 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372825 ou 372903.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1304-1319 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1304-1319 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 45 ou 46. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1304-1319 de SEQ ID NO: 1 é selecionado en-

tre o Nº ISIS 372826 ou 372904.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 2135-2150 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 2135-2150 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 47 ou 48. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 2135-2150 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372829 ou 372907.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 2774-2794 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 2774-2794 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 49, 50, 51, ou 52. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 2774-2794 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372832, 372910, 372833, ou 372911.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 2961-2976 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 2961-2976 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 53 ou 54. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 2961-2976 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372835 ou 372913.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 3248-3269 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 3248-3269 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, ou 63. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 3248-3269 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 346592, 346593, 346594, 346595, 346596, 346597, 346598, 346599, ou 346600.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 3350-3375 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto

anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 3350-3375 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 64, 65, 66, 67, 68, ou 69. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 3350-3375 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372836, 372914, 372837, 372915, 372838, ou 372916.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 3409-3424 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 3409-3424 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 70 ou 73. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 3409-3424 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372839, 387461, 380147, ou 372917.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 3573-3588 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 3573-3588 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 74 ou 75. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 3573-3588 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372840 ou 372918.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 3701-3716 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 3701-3716 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 76 ou 77. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 3701-3716 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372841 ou 372919.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 4219-4234 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 4219-4234 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 78 ou 79. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido cur-

to dirigido para nucleotídeos 4219-4234 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372843 ou 372921.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 4301-4323 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 4301-4323 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 80, 81, 82, ou 83. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 4301-4323 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372844, 372922, 372845, ou 372923.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 5588-5609 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 5588-5609 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, ou 92. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 5588-5609 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 346601, 346602, 346603, 346604, 346605, 346606, 346607, 346608, ou 346609.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 5924-5939 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 5924-5939 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 93 ou 94. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 5924-5939 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372851 ou 372929.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 6664-6679 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 6664-6679 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 95 ou 96. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 6664-6679 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372854 ou 372932.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 6908-

6923 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 6908-6923 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 97 ou 98. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 6908-6923 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372855 ou 372933.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 7190-7205 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 7190-7205 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 99 ou 100. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 7190-7205 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372856 ou 372934.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 7817-7839 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 7817-7839 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 101, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, ou 111. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 7817-7839 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372858, 372936, 346610, 346611, 346612, 346613, 346614, 346615, 346616, 346617, ou 346618.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 7995-8010 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 7995-8010 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 112 ou 113. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 7995-8010 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372859 ou 372937.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 8336-8356 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 8336-8356 de SEQ ID NO: 1

compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 114, 115, 116, ou 117. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 8336-8356 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372861, 372939, 372862, ou 372940.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 8539-8554 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 8539-8554 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 118 ou 119. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 8539-8554 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372863 ou 372941.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 9344-9359 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 9344-9359 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 120 ou 121. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 9344-9359 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372871 ou 372949.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 9515-9530 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 9515-9530 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 122 ou 123. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 9515-9530 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372872 ou 372950.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 9794-9809 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 9794-9809 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 124 ou 125. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 9794-9809 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372875 ou 372953.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 10157-10187 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 10157-10187 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, ou 133. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 10157-10187 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372877, 372955, 372878, 372956, 372879, 372957, 372880, ou 372958.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 10838-10859 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 10838-10859 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, ou 142. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 10838-10859 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 346619, 346620, 346621, 346622, 346623, 346624, 346625, 346626, ou 346627.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 13689-13714 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 13689-13714 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 143, 144, 145, 146, 147, ou 148. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 13689-13714 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 372890, 372968, 372891, 372969, 372892, ou 372970.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 13907-13928 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 13907-13928 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, ou 157. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 13907-13928 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 346628, 346629, 346630, 346631, 346632, 346633, 346634, 346635, ou 346636.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 13963-13984 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 13963-13984 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, ou 166. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 13963-13984 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 346637, 346638, 346639, 346640, 346641, 346642, 346643, 346644, ou 346645.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 14051-14072 de SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 14051-14072 de SEQ ID NO: 1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, ou 175. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 14051-14072 de SEQ ID NO: 1 é selecionado entre o Nº ISIS 346646, 346647, 346648, 346649, 346650, 346651, 346652, 346653, ou 346654.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm 8 a 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, ma\é preferencialmente 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm 9 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, os compostos anti-sentido curtos referidos são oligonucleotídeos anti-sentido curtos.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB são gápmeros curtos. Em algumas modalidades referidas, gápmeros curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB compreendem no mínimo uma modificação de alta afinidade em uma ou mais asas do composto. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB compreendem 1 a 3 modificações de alta afinidade em cada asa. Em algumas modalidades referidas, os

nucleosídeos ou nucleotídeos da asa compreendem uma modificação 2'. Em algumas modalidades referidas, os monômeros da asa são BNA's. Em algumas modalidades referidas, os monômeros da asa são selecionados entre α-L-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, β-D-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, Etilenoóxi (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, Aminoóxi (4'-CH_2-O-N(R)-2') BNA e Oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa compreendem um substituinte na posição 2' selecionado entre alila, amino, azido, tio, O-alila, O-C_1-C_{10} alquila, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-$O(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-N(R_m)(R_n), e O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n), onde cada R_m e R_n é, independentemente, H ou C_1-C_{10} alquila substituída ou não-substituída. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa são nucleotídeos 2'MOE.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB compreendem um gap entre a asa 5' e a asa 3'. Em algumas modalidades, o gap compreende cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, ou quatorze monômeros. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são desoxirribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são ribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, gap de modificações de gap (se houver) resultam em um composto anti-sentido que, quando ligado a seu ácido nucléico alvo, suporta clivagem por uma RNase, incluindo, mas não limitada a, RNase H.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm ligações monoméricas uniformes. Em algumas modalidades referidas, estas ligações são todas ligações fosforotioato. Em algumas modalidades, as ligações são todas ligações fosfodiéster. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm espinhas dorsais mistas.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades,

compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB têm 16 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB compreendem 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB compreendem 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB compreendem 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB compreendem 12 a 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para modular a expressão de ApoB. Em algumas modalidades, os métodos referidos compreendem uso de um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB, em que o composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB tem a partir de cerca de 8 a cerca de 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 monômeros (isto é, a partir de cerca de 8 a cerca de 16 monômeros ligados). Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconhecerá que isto compreende métodos para modular a expressão de ApoB usando um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico ApoB de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 monômeros.

Em algumas modalidades, métodos para modular ApoB compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nu-

cléico ApoB que tem 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular ApoB compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB que tem 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular ApoB compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB que tem 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular ApoB compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB que tem 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular ApoB compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB que tem 12 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular ApoB compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB que tem 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular ApoB compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB que tem 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular ApoB compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB que tem 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular ApoB compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB que tem 16 monômeros de extensão.

Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de ApoB compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB compreendendo 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de ApoB compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB compreendendo 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de ApoB compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB compreendendo 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de ApoB compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico ApoB compreendendo 12 ou 14 nucleotídeos ou nucleo-

sídeos.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico ApoB podem ter qualquer uma ou mais propriedades ou características dos compostos anti-sentido curtos descritos de modo geral aqui, neste requerimento de patente. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico ApoB têm um motivo (asa – gap desóxi – asa) selecionado entre 1-12-1, 1-1-10-2, 2-10-1-1, 3-10-3, 2-10-3, 2-10-2, 1-10-1,1-10-2, 3-8-3, 2-8-2, 1-8-1, 3-6-3 ou 1-6-1, mais preferencialmente 1-10-1, 2-10-2, 3-10-3, e 1-9-2.

2. SGLT-2

Transportador de glicose dependente de sódio 2 (SGLT-2) é expressado nas células epiteliais dos túbulos proximais renais, e funciona reabsorvendo glicose evitando perda de glicose na urina. Para o genoma humano SGLT-2 é um membro uma família de 11 membros de co-transportadores de substrato de sódio. Muitos dos membros desta família partilham homologia de seqüência, por exemplo SGLT-1 partilha cerca de 59% de identidade de seqüência com SGLT-2 e cerca de 70% de identidade de seqüência com SGLT-3. SGLT-1 é um transportador de glicose encontrado no coração e no sistema nervoso central. SGLT-3 é um canal de sódio sensível a glicose no intestino delgado. Os padrões de localização separados para estes SGLTs é um ponto de distinção entre os membros de famílias homólogas. (Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11):1532-1540; Kanai et al., J. Clin. Invest., 1994, 93, 397-404; Wells et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 1992, 263, F459-465).

Estudos de SGLT2 humano injetado em oócitos de Xenopus demonstraram que esta proteína media transporte sódio-dependente de D-glicose e .alfa.-metila-D-glucopiranosídeo (.alfa.-MeGlc; um análogo de glicose) com um valor Km de 1,6 mM para .alfa.-MeGlc e uma proporção de ligação de sódio para glicose de 1:1 (Kanai et al., J. Clin. Invest., 1994, 93, 397-404; You et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 29365-29371). Esta atividade de transporte foi suprimida por florizin, um glicosídeo vegetal que ligao ao sítio de glicose dos SGLTs mas não é transportado e portanto inibe a ação

de SGLT (You et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 29365-29371).

Diabetes é um distúrbio caracterizado por hiperglicemia devido a ação de insulina deficiente. Hiperglicemia crônica é um fator de risco importante para complicações associadas com diabetes, incluindo doença do coração, retinopatia, nefropatia e neuropatia. Como o rim tem um papel importante na regulação dos níveis de glicose plasmática, transportadores de glicose renal estão se tornando alvos de fármacos atraentes (Wright, Am. J. Physiol. Renal Physiol., 2001, 280, F10-18). Nefropatia diabética é a causa mais comum de doença renal em estágio final que se desenvolve em muitos pacientes com diabetes. Glicotoxicidade, a qual resulta de hiperglicemia de longo termo, induz resistência à insulina tecido-dependente em pacientes diabéticos (Nawano et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2000, 278, E535-543).

Definições

"Transportador de glicose dependente de sódio 2" é o produto genético ou proteína cuja expressão deve ser modulada por administração de um composto anti-sentido curto. Transportador de glicose dependente de sódio 2 é geralmente referido como SGLT2 mas também pode ser referido como SLC5A2; transportador de sódio-glicose 2; co-transportador de sódio-glicose, de baixa afinidade renal; co-transportador de sódio-glicose, renal; família de veículo de solutos 5 (co-transportador de sódio-glicose), membro 2; SL52.

"Ácido nucléico SGLT2" significa qualquer ácido nucléico codificando SGLT2. Por exemplo, em determinadas modalidades, um ácido nucléico SGLT2 inclui, sem limitação, uma seqüência de DNA codificando SGLT2, uma seqüência de RNA transcrita de DNA codificando SGLT2, e uma seqüência de RNAm codificando SGLT2. "RNAm SGLT2" significa um RNAm codificando uma proteína SGLT2.

Indicações Terapêuticas

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são usados para modular a expressão de SGLT-2 e proteínas relacionadas. Em algumas modalidades, a modulação referida é realizada proporcionando

compostos anti-sentido curtos que hibridizam com uma ou mais moléculas alvo de ácido nucléico codificando SGLT-2, incluindo, mas não limitado a, SGLT2, SL52, SLC5A2, Co-Transportador de Sódio-Glicose, Co-Transportador de Sódio-Glicose de Baixa Afinidade Renal, Co-Transportador de Sódio-Glicose Renal 2 e Membro 2 Co-Transportador de Sódio-Glicose da Família 5 de Veículo de Soluto. Também são proporcionados métodos para tratar doença e distúrbios metabólicos e/ou cardiovasculares conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Em modalidades particulares, compostos anti-sentido curtos que inibem a expressão de SGLT2 são usados em métodos para reduzir os níveis de glicose sangüínea em um animal e métodos para retardar ou prevenir o início do diabetes Tipo 2. Os métodos referidos compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de um ou mais dos compostos da invenção ao animal, o qual pode necessitar de tratamento. O um ou mais compostos pode ser um composto anti-sentido curto tendo por alvo um ácido nucléico codificando SGLT2. São proporcionados aqui, neste requerimento de patente, métodos para reforçar inibição da expressão de SGLT2 em células do rim ou tecidos renais, compreendendo contactar as células ou tecidos com um ou mais dos compostos da invenção, tais como compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico codificando SGLT2.

Apesar de alguns compostos, composições e métodos terem sido descritos com especificidade de acordo com algumas modalidades, os seguintes exemplos servem somente para ilustrar os compostos da invenção não se pretende que limitem a mesma.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são compostos oligoméricos quiméricos tendo espinhas dorsais fosforotioato e fosfodiéster mistas. Alguns Compostos anti-sentido curtos de espinha dorsal mista têm um gap central compreendendo no mínimo 5 2'-desóxi nucleosídeos contíguos flanqueados por duas asas cada uma das quais compreende no mínimo um 2'-O-metoxietila nucleosídeo. Em algumas modalidades, as ligações internucleosídeos dos compostos de espinha dorsal mista são ligações fosforotioato no gap e ligações fosfodiéster nas duas asas. Em algu-

mas modalidades, compostos de espinha dorsal mista têm ligações fosforotioato nas asas, exceto por uma ligação fosfodiéster em uma ou ambas as extremidades 5' e 3' extremas dos oligonucleotídeo. Em algumas modalidades compostos anti-sentido curtos dirigidos para SGLT2 têm um motivo (asa – gap desóxi – asa) selecionado entre 3-10-3, 2-10-3, 2-10-2, 1-10-1,1-10-2, 2-8-2, 1-9-2, 1-8-1, 3-6-3 ou 1-6-1. Em algumas modalidades compostos anti-sentido curtos dirigidos para SGLT2 têm um motivo (asa – gap desóxi – asa) selecionado entre 1-10-1, 1-10-2, 2-8-2, 1-9-2, 1-8-1, 3-6-3 ou 1-6-1.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 e tendo uma espinha dorsal mista são liberados de modo eficaz para o rim. Em algumas modalidades, administração de compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 e tendo uma espinha dorsal mista resulta em modulação de expressão genética alvo no rim. Em algumas modalidades referidas, há pouca ou nenhuma toxicidade hepática ou renal. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 e tendo uma espinha dorsal mista são mais potentes para reduzir RNAm SGLT-2 e têm um início mais rápido comparadps com um composto anti-sentido curto que não tem uma espinha dorsal mista, mas é idêntico de outrou modo. Em algumas modalidades referidas, o aumento de potência e/ou reduzida toxicidade referidos é em camundongo e/ou rato. Em algumas modalidades referidas, o aumento de potência e/ou reduzida toxicidade referidos é em um ser humano.

A título de exemplo, e somente para fins ilustrativos, ISIS 145733, o qual compreende ligações fosforotioato uniformes e ISIS 257016 o qual compreende ligação fosfodiéster nas asas e ligações fosforotioato no gap, são idênticos de modo diverso. Ambos compreendem a seqüência GAAGTAGCCACCAACTGTGC (SEQ ID Nº 1572). Ambos os oligonucleotídeos adicionalmente compreendem um gap consistindo em dez 2'-desoxinucleotídeos, flanqueados sobre cada lado por nucleotídeos "2'-metoxietila" (2'-MOE) de cinco nucleotídeos. Todos os resíduos citidina são 5-metilcitidinas. O composto de espinha dorsal mista, ISIS 257016, foi cerca

de 50 vezes mais potentes para reduzir RNAm SGLT-2 comparados com o composto precursor não-misto, ISIS 145733 (vide o EXEMPLO 9).

Estudos farmacocinéticos de determinado composto de espinha dorsal mista ISIS 257016 indicam que em determinadas modalidades, o composto age como uma pró-droga que é metabolizada para um farmacóforo de 12 nucleobases. Estudos com ISIS 370717, um composto anti-sentido curto de 12 nucleobases correspondente a ISIS 257016, mostram que o composto tem um perfila farmacológico similar a ISIS 257016 mas com um início de ação mais rápido. ISIS 370717 é um oligonucleotídeo anti-sentido de 12 nucleobases dirigido para SGLT-2 compreendendo a seqüência TAGCCACCAACT (SEQ ID Nº 1554), compreendendo adicionalmente um gap consistindo em dez 2'-desoxinucleotídeos, flanqueado em ambos os lados por asas de um nucleotídeo. As asas são compostas de nucleotídeos 2'-metoxietila (2'-MOE). Todos os resíduos citidina são 5-metilcitidinas. As ligações internucleosídeos são fosforotioato (P=S) em todo o oligonucleotídeo. A similaridade na atividade farmacológica de ISIS 257016 e ISIS 370717 corrobora os estudos farmacocinéticos indicando que ISIS 257016 era uma pró-droga tendo um farmacóforo de 12 nucleotídeos (vide o EXEMPLO 10). Além disso, estudos com versões estabilizadas (de extremidade capeada) de ISIS 257016 apresentam dramática perda de atividade.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos compreendendo 2' MOE monômeros nas asas são liberados de modo eficaz para o rim e tratamento com semelhantes compostos resulta em modulação eficaz de expressão genética alvo no rim sem toxicidade hepática ou renal. É adicionalmente mostrado aqui, neste requerimento de patente, que em determinadas modalidades, compostos anti-sentido curtos são mais potentes para reduzir o RNAm SGLT-2 e têm um início mais rápido comparados com oligonucleotídeos precursores dirigidos para RNAm SGLT-2 em camundongo e rato. É demostrado aqui, neste requerimento de patente, que shortmers de gap 2' MOE aumentam a potência e a biodisponibilidade em relação aos compostos precursores.

A título de exemplo, e somente para fins ilustrativos estudos com

ISIS 370717 revelam acumulação significativamente maior do composto anti-sentido curto no tecido renal (aproximadamente 500 microgramas por grama de tecido) comparado com o precursor mais longo. Além disso, RNAm S-GLT-2 foi reduzido por mais de 80% em relação aos controles (vide o EXEMPLO 11). Gápmero 1-10-1 ISIS 370717 foi usado como um modelo para produzir oligos seqüência relacionados com motivos variáveis. Estudos avaliando variações de asa, gap e da extensão total em torno dos oligonucleotídeo de 12 meros ISIS 370717 podem ser vistos no EXEMPLO 12. Alguns motivos avaliados incluíram 1-10-1, 2-8-2, 1-8-1, 3-6-3, e 1-6-1 (vide a Tabela 60 no EXEMPLO 12). Os compostos foram analisados para seu efeito sobre os níveis de RNAm SGLT2. Todos os motivos inibiram a expressão de SGLT2 in vivo em uma maneira dose-dependente. Os gápmeros 1-10-1, 2-8-2 e 1-8-1 foram considerados particularmente potentes. RNAm SGLT-2 foi reduzido por mais de 80% em relação aos controles usando estes motivos.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 e tendo um motivo selecionado entre: gápmero 1-10-1 e 1-10-2 MOE. (vide a Tabela 62 no EXEMPLO 13). Alguns compostos semelhantes foram analisados para seu efeito sobre RNAm SGLT2 de rato. Os resultados na Tabela 63 ilustram que tantos os gápmeros 1-10-1 e 1-10-2 MOE inibem a expressão de SGLT2 in vivo em uma maneira dose-dependente e pode ser obtida mais de 80% de redução do RNAm SGLT-2.

Alguns gápmeros 1-10-1 e 2-8-2 MOE adicionais foram avaliados em modelos in vivo tanto de camundongo quanto de rato (vide, por exemplo, EXEMPLO 14 e 15). Foi obtido mais de 80% de redução no RNAm SGLT-2 com muitos dos gápmeros 1-10-1 e 2-8-2 MOE em concentrações relativamente baixas de oligo e na ausência de quaisquer efeitos de toxicidade.

Em outro exemplo não-limitante, o efeito de ISIS 388625 sobre os níveis de RNAm SGLT2 de cachorro também foi analisado. Estudos com cães ilustram que mais de 80% de inibição da expressão de SGLT2 pode ser obtido em uma dose de 1 mg/kg/semana. Pode ser obtida ainda maior inibi-

ção em doses ligeiramente maioares. Também foi demostrado que a administração de ISIS 388625 em cão aumentou a tolerância à glicose. Os níveis máximos de glicose plasmática foram reduzidos por mais de 50% em média e a queda subseqüente na glicose foi reduzida comparada com controles de salina em um teste de tolerância à glicose de rotina (vide o EXEMPLO 17). Além disso, em um modelo de diabetes em rato, foi mostrado que compostos anti-sentido curtos reduzem significativamente os níveis de glicose plasmática e HbA1C com o tempo comparados com animais tratados com PBS e controle (Vide o Exemplo 16).

Os animais em tyodos os estudos foram adicionalmente avaliados para toxicidade. Por exemplo, foram avaliados o peso corporal total, o peso do fígado, baço e rim. Alterações significativas no peso do baço, fígado ou corporal podem indicar que um composto particular causa efeitos tóxicos. Todas as alterações foram consideradas como estando dentro da margem de erro. Não foram observadas alterações significativas no peso corporal durante o tratamento ou no término do estudo. Não foram observadas alterações significativas nos pesos do fígado ou baço.

Alguns Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para um Ácido Nucléico SGLT2

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 tendo a seqüência do GENBANK® de Acesso Nº NM_003041.1, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 3 é no mínimo 90% complementar à SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 3 é no mínimo 95% complementar à SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 3 é 100% complementar à SEQ ID NO: 1. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 3 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre as seqüências de nucleotídeos determinadas nas Tabelas 4 e 5.

A seqüência de nucleotídeos determinada em cada NO de SEQ

ID determinado nas Tabelas 4 e 5 é independente de qualquer modificação para uma porção açúcar, um ligação monomérica, ou uma nucleobase. Deste modo, compostos anti-sentido curtos definidos por um NO de SEQ ID podem compreender, independentemente, uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Compostos anti-sentido descritos pelo Número Isis (Nº ISIS) indicam uma combinação de seqüência de nucleobases e uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase.

As Tabelas 4 e 5 ilustram exemplos de compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 3. A Tabela 4 ilustra compostos anti-sentido curtos que são 100% complementares à SEQ ID NO: 3. A Tabela 5 ilustra compostos anti-sentido curtos que têm uma ou duas combinações inadequadas com respeito à SEQ ID NO: 3. A coluna com o título 'motivo de gápmero' indica o motivo asa-gap-asa de cada compostos anti-sentido curtos. O segmento de gap compreende 2'-desoxinucleotídeos e cada nucleotídeo de cada segmento de asa compreende um açúcar 2'-modificado. O açúcar 2'-modificado em particular também é indicado na coluna de 'motivo de gápmero'. Por exemplo, '2-10-2 MOE' significa um motivo de gápmero 2-10-2, onde um segmento de gap de dez 2'-desoxinucleotídeos é flanqueado por segmentos de asa de dois nucleotídeos, onde os nucleotídeos dos segmentos de asa são nucleotídeos 2'-MOE. Ligações internucleosídeos são fosforotioato. Os compostos anti-sentido curtos compreendem 5-metilcitidina ao invés de citosina não modificadas, a menos que "citosina não modificada" esteja listada na coluna de motivo de gápmero, em cujo caso as citosinas indicadas são citosinas não modificadas. Por exemplo, "5-mC em gap somente" indica que o segmento de gap tem 5-metilcitosinas, ao passo que os segmentos de asa têm citosinas não modificadas.

Tabela 4: Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para SEQ ID NO: 3

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
379684	84	95	TGTCAGCAGGAT	1-10-1 MOE	214
40519	113	124	CAGCAGGAAATA	2-8-2 MOE	215

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
3					
405194	114	125	CCAGCAGGAAAT	2-8-2 MOE	216
405195	115	126	ACCAGCAGGAAA	2-8-2 MOE	217
405196	116	127	GACCAGCAGGAA	2-8-2 MOE	218
405197	117	128	TGACCAGCAGGA	2-8-2 MOE	219
379685	117	128	TGACCAGCAGGA	1-10-1 MOE	219
405198	118	129	ATGACCAGCAGG	2-8-2 MOE	221
405199	119	130	AATGACCAGCAG	2-8-2 MOE	222
405200	120	131	CAATGACCAGCA	2-8-2 MOE	223
405201	121	132	CCAATGACCAGC	2-8-2 MOE	224
379686	135	146	ACCACAAGCCAA	1-10-1 MOE	225
379711	172	183	TAGCCGCCCACA	1-10-1 MOE	226
388628	172	183	TAGCCGCCCACA	2-8-2 MOE	226
405202	207	218	CCGGCCACCACA	2-8-2 MOE	228
405203	208	219	ACCGGCCACCAC	2-8-2 MOE	229
405204	236	247	GATGTTGCTGGC	2-8-2 MOE	230
379687	236	247	GATGTTGCTGGC	1-10-1 MOE	230
405205	237	248	CGATGTTGCTGG	2-8-2 MOE	232
405206	238	249	CCGATGTTGCTG	2-8-2 MOE	233
40520	239	250	GCCGATGTTGCT	2-8-2 MOE	234

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
7					
405208	240	251	TGCCGATGTTGC	2-8-2 MOE	235
405209	241	252	CTGCCGATGTTG	2-8-2 MOE	236
405210	260	271	CAGGCCCACAAA	2-8-2 MOE	237
405211	261	272	CCAGGCCCACAA	2-8-2 MOE	238
405212	262	273	GCCAGGCCCACA	2-8-2 MOE	239
379688	288	299	CCAAGCCACTTG	1-10-1 MOE	240
379689	318	329	AGAGCGCATTCC	1-10-1 MOE	241
379690	435	446	ACAGGTAGAGGC	1-10-1 MOE	242
405248	474	485	AGATCTTGGTGA	2-8-2 MOE	243
379691	474	485	AGATCTTGGTGA	1-10-1 MOE	243
382676	527	539	TGTTCCAGCC-CAG	1-10-2 MOE	245
388625	528	539	TGTTCCAGCCCA	2-8-2 MOE	246
389780	528	539	TGTTCCAGCCCA	1-9-2 MOE	246
379692	528	539	TGTTCCAGCCCA	1-10-1 MOE	246
392170	528	539	TGTTCCAGCCCA	1-10-1 Meti-lenoóxi BNA	246
392173	528	539	TGTTCCAGCCCA	2-8-2 Metile-noóxi BNA	246
405213	529	540	ATGTTCCAGCCC	2-8-2 MOE	251
405214	564	575	TGGTGATGCCCA	2-8-2 MOE	252
40521	565	576	ATGGTGATGCCC	2-8-2 MOE	253

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
5					
405216	566	577	CATGGTGATGCC	2-8-2 MOE	254
379693	566	577	CATGGTGATGCC	1-10-1 MOE	254
405217	567	578	TCATGGTGATGC	2-8-2 MOE	256
405218	568	579	ATCATGGTGATG	2-8-2 MOE	257
405219	587	598	CCCTCCTGTCAC	2-8-2 MOE	258
405220	588	599	GCCCTCCTGTCA	2-8-2 MOE	259
405221	589	600	AGCCCTCCTGTC	2-8-2 MOE	260
405222	590	601	CAGCCCTCCTGT	2-8-2 MOE	261
405223	591	602	CCAGCCCTCCTG	2-8-2 MOE	262
405224	592	603	GCCAGCCCTCCT	2-8-2 MOE	263
379694	629	640	GACGAAGGTCTG	1-10-1 MOE	264
405225	707	718	GTATTTGTCGAA	2-8-2 MOE	265
379695	737	748	GGACACCGTCAG	1-10-1 MOE	266
379696	974	985	CAGCTTCAGGTA	1-10-1 MOE	267
405226	998	1009	CATGACCATGAG	2-8-2 MOE	268
405227	999	1010	GCATGACCATGA	2-8-2 MOE	269
405228	1000	1011	GGCATGACCATG	2-8-2 MOE	270
405229	1001	1012	TGGCATGACCAT	2-8-2 MOE	271
40523	1002	1013	CTGGCATGACCA	2-8-2 MOE	272

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
0					
379697	1002	1013	CTGGCATGACCA	1-10-1 MOE	272
405231	1003	1014	CCTGGCATGACC	2-8-2 MOE	274
379698	1091	1102	GCAGCCCACCTC	1-10-1 MOE	275
405232	1092	1103	AGCAGCCCACCT	2-8-2 MOE	276
405233	1093	1104	GAGCAGCCCACC	2-8-2 MOE	277
405234	1130	1141	CATGAGCTTCAC	2-8-2 MOE	278
405235	1131	1142	GCATGAGCTTCA	2-8-2 MOE	279
382677	1131	1143	GGCATGAGCTT-CA	1-10-2 MOE	280
388626	1132	1143	GGCATGAGCTTC	2-8-2 MOE	281
379699	1132	1143	GGCATGAGCTTC	1-10-1 MOE	281
405236	1133	1144	GGGCATGAGCTT	2-8-2 MOE	283
405237	1157	1168	CAGCATGAGTCC	2-8-2 MOE	284
405238	1158	1169	CCAGCATGAGTC	2-8-2 MOE	285
379700	1158	1169	CCAGCATGAGTC	1-10-1 MOE	285
405239	1159	1170	GCCAGCATGAGT	2-8-2 MOE	287
379701	1230	1241	CCATGGTGAAGA	1-10-1 MOE	288
405240	1542	1553	CACAGCTGCCCG	2-8-2 MOE	289
405241	1543	1554	ACACAGCTGCCC	2-8-2 MOE	290
40524	1544	1555	CACACAGCTGCC	2-8-2 MOE	291

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
2					
382678	1544	1556	GCACA-CAGCTGCC	1-10-2 MOE	292
388627	1545	1556	GCACACAGCTGC	2-8-2 MOE	293
379702	1545	1556	GCACACAGCTGC	1-10-1 MOE	293
379703	1701	1712	GCCGGAGACTGA	1-10-1 MOE	295
405243	1976	1987	ATTGAGGTTGAC	2-8-2 MOE	296
405244	1977	1988	CATTGAGGTTGA	2-8-2 MOE	297
405245	1978	1989	GCATTGAGGTTG	2-8-2 MOE	298
405246	1979	1990	GGCATTGAGGTT	2-8-2 MOE	299
405247	1980	1991	GGGCATTGAGGT	2-8-2 MOE	300

Tabela 5: Compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 3 e tendo 1 ou 2 combinações inadequadas

ISIS No	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
405200	96	107	CAATGACCAGCA	2-8-2 MOE	223
405215	382	393	ATGGTGATGCCC	2-8-2 MOE	253
405216	383	394	CATGGTGATGCC	2-8-2 MOE	254
379693	383	394	CATGGTGATGCC	1-10-1 MOE	254
379701	471	482	CCATGGTGAAGA	1-10-1 MOE	288
405218	472	483	ATCATGGTGATG	2-8-2 MOE	257
405246	536	547	GGCATTGAGGTT	2-8-2 MOE	299
405248	570	581	AGATCTTGGTGA	2-8-2 MOE	243
379691	570	581	AGATCTTGGTGA	1-10-1 MOE	243
379698	683	694	GCAGCCCACCTC	1-10-1 MOE	275
405232	684	695	AGCAGCCCACCT	2-8-2 MOE	276

379711	685	696	TAGCCGCCCACA	1-10-1 MOE	226
388628	685	696	TAGCCGCCCACA	2-8-2 MOE	226
379698	950	961	GCAGCCCACCTC	1-10-1 MOE	275
405232	951	962	AGCAGCCCACCT	2-8-2 MOE	276
405235	978	989	GCATGAGCTTCA	2-8-2 MOE	279
382677	978	990	GGCATGAGCTTCA	1-10-2 MOE	280
388626	979	990	GGCATGAGCTTC	2-8-2 MOE	281
379699	979	990	GGCATGAGCTTC	1-10-1 MOE	281
405236	980	991	GGGCATGAGCTT	2-8-2 MOE	283
379698	1043	1054	GCAGCCCACCTC	1-10-1 MOE	275
405239	1171	1182	GCCAGCATGAGT	2-8-2 MOE	287
405209	1213	1224	CTGCCGATGTTG	2-8-2 MOE	236
405233	1364	1375	GAGCAGCCCACC	2-8-2 MOE	277
405240	1366	1377	CACAGCTGCCCG	2-8-2 MOE	289
405211	1500	1511	CCAGGCCCACAA	2-8-2 MOE	238
405212	1501	1512	GCCAGGCCCACA	2-8-2 MOE	239
379695	1643	1654	GGACACCGTCAG	1-10-1 MOE	266
379698	1875	1886	GCAGCCCACCTC	1-10-1 MOE	275
405239	1993	2004	GCCAGCATGAGT	2-8-2 MOE	287
405211	2210	2221	CCAGGCCCACAA	2-8-2 MOE	238
405212	2211	2222	GCCAGGCCCACA	2-8-2 MOE	239

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 85-184 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 85-184 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 85-184 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 214, 215, 216, 217, 218, 219, 221, 222, 223, 224, 225, ou 227. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 85-184 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº Isis 379684, 405193, 405194, 405195, 405196, 405197, 379685, 405198, 405199, 405200, 405201, 379686, 379711 ou 388628.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 113-

132 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 113-132 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 113-132 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 215, 216, 217, 218, 219, 221, 222, 223, ou 224. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 113-132 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº Isis 405193, 405194, 405195, 405196, 405197, 379685, 405198, 405199, 405200, ou 405201.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 207-329 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 207-329 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 207-329 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 228, 229, 230, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, ou 241. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 207-329 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº Isis 405202, 405203, 405204, 379687, 405205, 405206, 405207, 405208, 405209, 405210, 405211, 405212, 379688, ou 379689.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 207-273 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 207-273 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 207-273 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 228, 229, 230, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, ou 239. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 207-273 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº Isis 405202, 405203, 405204, 379687, 405205, 405206, 405207, 405208, 405209, 405210, 405211, ou 405212.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 207-219 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 207-219 de SEQ ID NO: 3. Em algumas

modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 207-219 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 228 ou 229. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 207-219 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS. 405202 ou 405203.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 236-252 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 236-252 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 236-252 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 230, 232, 233, 234, 235, ou 236. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 236-252 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 405204, 379687, 405205, 405206, 405207, 405208, ou 405209.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 260-273 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 260-273 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 260-273 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 237, 238, ou 239. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 260-273 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 405210, 405211, ou 405212.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 435-640 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 435-640 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 435-640 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 242, 243, 245, 246, 251, 252, 253, 254, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, ou 264. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 435-640 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 379690, 405248, 379691, 389780, 379692, 382676, 388625, 392170, 392173, 405213, 405214, 405215,

405216, 379693, 405217, 405218, 405219, 405220, 405221, 405222, 405223, 405224, ou 379694.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 527-540 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 527-540 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 527-540 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 245, 246, ou 251. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 527-540 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 389780, 379692, 382676, 388626, 392170, 392173, ou 405213.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 564-603 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 564-603 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 564-603 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 252, 253, 254, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, ou 263. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 564-603 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 405214, 405215, 405216, 379693, 405217, 405218, 405219, 405220, 405221, 405222, 405223, ou 405224.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 564-579 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 564-579 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 564-579 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 252, 253, 254, 256, ou 257. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 564-579 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 405214, 405215, 405216, 379693, 405217, ou 405218.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 587-603 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido

curto é dirigido para nucleotídeos 587-603 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 587-603 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 258, 259, 260, 261, 262, ou 263. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 587-603 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 405219, 405220, 405221, 405222, 405223, ou 405224.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 974-1014 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 974-1014 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 974-1014 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 267, 268, 269, 270, 271, 272, ou 274. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 974-1014 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 379696, 405226, 405227, 405228, 405229, 405230, 379697, ou 405231.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 998-1014 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 998-1014 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 998-1014 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 268, 269, 270, 271, 272, ou 274. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 998-1014 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 405226, 405227, 405228, 405229, 405230, 379697, ou 405231.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1091-1170 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1091-1170 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1091-1170 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 283, 284, 285, 286, ou 287. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto

dirigido para nucleotídeos 1091-1170 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 379698, 405232, 405233, 405234, 405235, 388626, 379699, 382677, 405236, 405237, 405238, 379700, ou 405239.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1091-1104 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1091-1104 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1091-1104 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 275, 276, ou 277. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1091-1104 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 379698, 405232, ou 405233.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1130-1144 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1130-1144 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1130-1144 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 278, 279, 280, 281, ou 283. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1130-1144 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 405234, 405235, 388626, 379699, 382677, ou 405236.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1157-1170 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1157-1170 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1157-1170 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 284, 285, ou 287. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1157-1170 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 405237, 405238, 379700, ou 405239.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1542-1556 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1542-1556 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleo-

tídeos 1542-1556 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 289, 290, 291, 292, ou 293. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1542-1556 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 405240, 405241, 405242, 388629, 379702, ou 382678.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1976-1991 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1976-1991 de SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1976-1991 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 296, 297, 298, 299, ou 300. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1976-1991 de SEQ ID NO: 3 é selecionado entre o Nº ISIS 405243, 405244, 405245, 405246, ou 405247.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm 8 a 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm 9 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, os compostos anti-sentido curtos referidos são oligonucleotídeos anti-sentido curtos.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 são gápmeros curtos. Em algumas modalidades referidas, gápmeros curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 compreendem no mínimo uma modificação de alta afinidade em uma ou mais asas do composto. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 compreendem 1 a 3 modificações de alta afinidade em cada asa. Em algumas modalidades referidas, os nucleosídeos ou nucleotídeos da asa compreendem uma modificação 2'. Em algumas modalidades referidas, os monômeros da asa são

BNA's. Em algumas modalidades referidas, os monômeros da asa são selecionados entre α-L-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, β-D-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, Etilenoóxi (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, Aminoóxi (4'-CH_2-O-N(R)-2') BNA e Oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa compreendem um substituinte na posição 2' selecionada entre alila, amino, azido, tio, O-alila, O-C_1-C_{10} alquila, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-O$(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-N$(R_m)(R_n)$, e O-CH_2-C(=O)-N$(R_m)(R_n)$, onde cada R_m e R_n é, independentemente, H ou C_1-C_{10} alquila substituída ou não-substituída. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa são nucleotídeos 2'MOE.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 compreendem um gap entre a asa 5' e a asa 3'. Em algumas modalidades, o gap compreende cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, ou quatorze monômeros. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são desoxirribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são ribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, gap de modificações de gap (se houver) resultam em um composto anti-sentido que, quando ligado a seu ácido nucléico alvo, suporta clivagem por uma RNase, incluindo, mas não limitada a, RNase H.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm ligações monoméricas uniformes. Em algumas modalidades referidas, estas ligações são todas ligações fosforotioato. Em algumas modalidades, as ligações são todas ligações fosfodiéster. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm espinhas dorsais mistas.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-

sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 têm 16 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 compreendem 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 compreendem 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 compreendem 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 compreendem 12 a 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para modular a expressão de SGLT2. Em algumas modalidades, os métodos referidos compreendem uso de um ou mais composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2, em que o composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 tem a partir de cerca de 8 a cerca de 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 monômeros (isto é, a partir de cerca de 8 a cerca de 16 monômeros ligados). Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconhecerá que isto compreende métodos para modular a expressão de SGLT2 usando um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SGLT2 de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 monômeros.

Em algumas modalidades, métodos para modular SGLT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 que tem 8 monômeros de extensão. Em algumas modalida-

des, métodos para modular SGLT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 que tem 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SGLT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 que tem 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SGLT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 que tem 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SGLT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 que tem 12 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SGLT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 que tem 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SGLT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 que tem 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SGLT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 que tem 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SGLT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 que tem 16 monômeros de extensão.

Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de SGLT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 compreendendo 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de SGLT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 compreendendo 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de SGLT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 compreendendo 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de SGLT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SGLT2 compreendendo 12 ou 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

3. PCSK9

Em indivíduos com hipercolesterolemia auto-sômica dominante (ADH), níveis elevados de colesterol LDL têm sido ligados a mutações nos genes codificando LDL-receptor (LDL-R), apolipoproteína B (apoB), ou pró-proteína convertase subtilisina/cexina tipo 9 (PCSK9) (Abifadel et al., Nat. Genet., 2003, 34:154-156). PCSK9 foi identificado como um terceiro lócus associado com ADH quando fio visto que mutações de ganho-de-função em PCSK9 estavam ligadas a níveis elevados de colesterol LDL. A ApoB participa na montagem e secreção intracelular de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e é um ligante para o LDL-R. PCSK9 é proposto para reduzir os níveis de expressão de LDL-R no fígado. A expressão reduzida de LDL-R resulta em reduzida captação hepática de lipoproteínas contendo ApoB circulantes, que por sua vez leva a colesterol elevado.

Definições

"PCSK9" é o produto genético ou proteína cuja expressão deve ser modulada por administração de um composto anti-sentido curto.

"Ácido nucléico PCSK9" significa qualquer ácido nucléico codificando PCSK9. Por exemplo, em determinadas modalidades, um ácido nucléico PCSK9 inclui, sem limitação, uma seqüência de DNA codificando PCSK9, uma seqüência de RNA transcrita de DNA codificando PCSK9, e uma seqüência de RNAm codificando PCSK9.

"RNAm PCSK9" significa um RNAm codificando PCSK9.

Indicações Terapêuticas de PCSK9

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para modular a expressão de PCSK9 em um indivíduo compreendendo administrar um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para tratar um indivíduo compreendendo administrar uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, o indivíduo tem hipercolesterolemia, dislipidemia mista, aterosclerose, um risco de desenvolver aterosclerose, doença cardíaca coronária, um histórico de doença cardíaca coronária, doença cardíaca coronária de início precoce, um ou mais fa-

tores de risco para doença cardíaca coronária, diabetes tipo II, diabetes tipo II com dislipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, acidemia hipergraxa, esteatose hepática, esteatohepatite não-alcoólica, ou doença hepática graxa não-alcoólica.

Diretrizes para terapia de redução de lipídeo foram estabelecidas em 2001 pelo Terceiro Painel de Tratamento de Adulto (ATP III) do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (NCEP), e atualizadas em 2004 (Grundy et al., Circulation, 2004, 110, 227-239). As diretrizes incluem obter um perfila lipoprotéico completo, tipicamente depois de um jejum de 9 a 12 horas, para determinação dos níveis de colesterol LDL, colesterol total, e colesterol HDL. De acordo com as diretrizes estabelecidas mais recentemente, níveis de colesterol LDL de 130 a 159 mg/dL, 160 a 189 mg/dL, e maiores do que ou iguais a 190 mg/dL são considerados elevados limítrofes, elevados, e muito elevados, respectivamente. Níveis de colesterol total de 200 a 239 e maiores do que ou iguais a 240 mg/dL são considerados elevados limítrofes e elevados, respectivamente. Níveis de colesterol HDL de menos de 40 mg/dL são considerados baixos.

Em algumas modalidades, o indivíduo foi identificado como necessitando de terapia de redução de lipídeo. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo foi identificado como necessitando de terapia de redução de lipídeo de acordo com as diretrizes estabelecidas em 2001 pelo Terceiro Painel de Tratamento de Adulto (ATP III) do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (NCEP), e atualizadas em 2004 (Grundy et al., Circulation, 2004, 110, 227-239). Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo tem colesterol LDL acima de 190 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo tem colesterol LDL acima de 160 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo tem colesterol LDL acima de 130 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo tem colesterol LDL acima de 100 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo deve man-

ter o colesterol LDL abaixo de 160 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo deve manter o colesterol LDL abaixo de 130 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo deve manter o colesterol LDL abaixo de 100 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo deve manter o colesterol LDL abaixo de 70 mg/dL.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir ApoB em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir lipoproteína contendo ApoB em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir colesterol LDL em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir colesterol VLDL em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir colesterol IDL em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir colesterol não HDL em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir Lp(a) em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir triglicerídeo sérico em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir o triglicerídeo hepático em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir o colesterol LDL oxidado em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir partículas pequenas de LDL em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir partículas pequenas de VLDL em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir fosfolipídeos em um indivíduo. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir fosfolipídeos oxidados em um indivíduo.

Em algumas modalidades, os métodos proporcionados pela presente invenção não reduzem o colesterol HDL. Em algumas modalidades, os métodos proporcionados pela presente invenção não resultam em acumulação de lipídeos no fígado.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica com-

preendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 é para uso em terapia. Em algumas modalidades, a terapia é a redução de colesterol LDL, ApoB, colesterol VLDL, colesterol IDL, colesterol não HDL, Lp(a), triglicerídeo sérico, triglicerídeo hepático, colesterol LDL oxidado, pequenas partículas de LDL, pequenas partículas de VLDL, fosfolipídeos, ou fosfolipídeos oxidados em um indivíduo. Em algumas modalidades, a terapia é o tratamento de hipercolesterolemia, dislipidemia mista, aterosclerose, um risco de desenvolver aterosclerose, doença cardíaca coronária, um histórico de doença cardíaca coronária, doença cardíaca coronária de início precoce, um ou mais fatores de risco para doença cardíaca coronária, diabetes tipo II, diabetes tipo II com dislipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, acidemia hipergraxa, esteatose hepática, esteatohepatite não-alcoólica, ou doença hepática graxa não-alcoólica. Em modalidades adicionais, a terapia é a redução do risco de doença cardíaca coronária. Em algumas a terapia é a prevenção de aterosclerose. Em algumas modalidades, a terapia é a prevenção de doença cardíaca coronária.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 é usado para a preparação de um medicamento para reduzir colesterol LDL, ApoB, colesterol VLDL, colesterol IDL, colesterol não HDL, Lp(a), triglicerídeo sérico, triglicerídeo hepático, colesterol LDL oxidado, pequenas partículas de LDL, pequenas partículas de VLDL, fosfolipídeos, ou fosfolipídeos oxidados em um indivíduo. Em algumas modalidades, composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para PCKS9 é usado para a preparação de um medicamento para reduzir o risco de doença cardíaca coronária. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 é usado para a preparação de um medicamento para o tratamento de hipercolesterolemia, dislipidemia mista, aterosclerose, um risco de desenvolver aterosclerose, doença cardíaca coronária, um histórico de doença cardíaca coronária, doença cardíaca coronária de início precoce, um ou mais fatores de risco para doença cardíaca coronária, diabetes tipo II, diabetes tipo II com dislipidemia, dislipi-

demia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, acidemia hipergraxa, esteatose hepática, esteatohepatite não-alcoólica, ou doença hepática graxa não-alcoólica.

Terapias de Combinação de PCSK9

Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção são co-administradas com um ou mais outros agentes farmacêuticos. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar a mesma doença ou condição que a uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar uma doença ou condição diferente que a uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar um efeito indesejado de uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção são co-administradas com outro agente farmacêutico para tratar um efeito indesejado deste outro agente farmacêutico. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são administrados ao mesmo tempo. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são administrados em momentos diferentes. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são preparados juntos em uma única formulação. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são preparados separadamente.

Em algumas modalidades, agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica da presente invenção incluem agentes de redução de lipídeo. Em algumas modalidades referidas, agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica da presente invenção incluem, mas não estão limita-

dos uma atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, e ezetimibe. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo é administrado antes da administração de uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo é administrado depois da administração de uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo é administrado ao mesmo tempo como uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades referidas, a dose de um agente de redução de lipídeo co-administrado é a mesma que a dose que seria administrada se o agente de redução de lipídeo fosse administrado sozinho. Em algumas modalidades referidas, a dose de um agente de redução de lipídeo co-administrado é menor do que a dose que seria administrada se o agente de redução de lipídeo fosse administrado sozinho. Em algumas modalidades referidas, a dose de um agente de redução de lipídeo co-administrado é maior do que a dose que seria administrada se o agente de redução de lipídeo fosse administrado sozinho.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor da HMG-CoA redutase. Em algumas modalidades referidas, o inibidor da HMG-CoA redutase é uma estatina. Em algumas modalidades referidas, a estatina é selecionada entre atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, e rosuvastatina.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor da absorção de colesterol. Em algumas modalidades referidas, inibidor da absorção de colesterol é ezetimibe.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor da HMG-CoA redutase e inibidor da absorção de colesterol co-formulado. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo co-formulado é ezetimibe/sinvastatina.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor da proteína de transferência de triglicerídeo microssômico (inibidor da MTP).

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-

administrado é um oligonucleotídeo dirigido para um ácido nucléico ApoB.

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-administrado é um seqüestrante de ácidos biliares. Em algumas modalidades referidas, o seqüestrante de ácidos biliares é selecionado entre colestiramina, colestipol, e colesevelam.

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-administrado é um ácido nicotínico. Em algumas modalidades referidas, o ácido nicotínico é selecionado entre ácido nicotínico de liberação imediata, ácido nicotínico de liberação prolongada, e ácido nicotínico de liberação gradual.

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-administrado é um ácido fíbrico. Em algumas modalidades referidas, um ácido fíbrico é selecionado entre genfibrozila, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato, e ciprofibrato.

Exemplos adicionais de agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, corticosteróides, incluindo mas não limitados à prednisona; imunoglobulinas, incluindo, mas não-limitadas à imunoglobulina intravenosa (IVIg); analgésicos (por exemplo, acetaminofen); agentes antiinflamatórios, incluindo, mas não limitados à drogas antiinflamatórias não-esteróides (por exemplo, ibuprofeno, inibidores de COX-1, e inibidores de COX-2); salicilatos; antibióticos; antivirais; agentes antifúngicos; agentes antidiabéticos (por exemplo, biguanidas, inibidores de glucosidase, insulinas, sulfoniluréias, e tiazolidenodionas); modificadores adrenérgicos; diuréticos; hormônios (por exemplo, esteróides anabólicos, androgênio, estrogênio, calcitonina, progestina, somatostan, e hormônios tiroidianos); imunomoduladores; relaxantes musculares; antihistamínicos; agentes contra osteoporose (por exemplo, bifosfonatos, calcitonina, e estrogênios); prostaglandinas, agentes antineoplásicos; agentes psicoterápicos; sedativos; produtos de *poison oak* ou *poison sumac*; anticorpos; e vacinas.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas em combinação com uma tera-

pia de redução de lipídeo. Em algumas modalidades referidas, uma terapia de redução de lipídeo é alteração terapêutica do estilo de vida. Em algumas modalidades referidas, uma terapia de redução de lipídeo é aferese de LDL.

Alguns Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para um Ácido Nucléico PCSK9

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 tendo a seqüência do GENBANK® de Acesso Nº NM_174936.2, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 4 é no mínimo 90% complementar à SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 4 é no mínimo 95% complementar à SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 4 é 100% complementar à SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre as seqüências de nucleotídeos determinadas na Tabela 6 ou Tabela 7.

A seqüência de nucleotídeos determinada em cada NO de SEQ ID nas Tabelas 6 e 7 é independente de qualquer modificação para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Deste modo, compostos anti-sentido curtos definidos por um NO de SEQ ID podem compreender, independentemente, uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Compostos anti-sentido curtos descrito pelo Número Isis (Nº ISIS) indicam uma combinação de seqüência de nucleobases e uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase.

As Tabelas 6 e 7 ilustram exemplos de compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 4. A Tabela 6 ilustra compostos anti-sentido curtos que são 100% complementares à SEQ ID NO: 4. A Tabela 7 ilustra compostos anti-sentido curtos que têm uma ou duas combinações inadequadas com respeito à SEQ ID NO: 4. A coluna com o título 'motivo de

gápmero' indica o motivo asa-gap-asa de cada compostos anti-sentido curtos. O segmento de gap compreende 2'-desoxinucleotídeos e cada nucleotídeo de cada segmento de asa compreende um açúcar 2'-modificado. O açúcar 2'-modificado em particular também é indicado na coluna de 'motivo de gápmero'. Por exemplo, '2-10-2 MOE' significa um motivo de gápmero 2-10-2, onde um segmento de gap de dez 2'-desoxinucleotídeos é flanqueado por segmentos de asa de dois nucleotídeos, onde os nucleotídeos dos segmentos de asa são nucleotídeos 2'-MOE. Ligações internucleosídeos são fosforotioato. Os compostos anti-sentido curtos compreendem 5-metilcitidina ao invés de citosina não modificada, a menos que "citosina não modificada" esteja listada na coluna de motivo de gápmero, em cujo caso as citosinas indicadas são citosinas não modificadas. Por exemplo, "5-mC em gap somente" indica que o segmento de gap tem 5-metilcitosinas, ao passo que os segmentos de asa têm citosinas não modificadas.

Tabela 6: Compostos Anti-sentido Curtos dirigidos para SEQ ID NO: 4

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
400297	695	708	ATGGGGCAACTTCA	2-10-2 MOE	329
400298	696	709	CATGGGGCAACTTC	2-10-2 MOE	330
400299	697	710	ACATGGGGCAACTT	2-10-2 MOE	331
400300	742	755	GGGATGCTCTGGGC	2-10-2 MOE	332
400301	757	770	CGCTCCAGGTTCCA	2-10-2 MOE	333
400302	828	841	GATACACCTCCACC	2-10-2 MOE	334
400303	829	842	AGATACACCTCCAC	2-10-2 MOE	335
400304	830	843	GAGATACACCTCCA	2-10-2 MOE	336
400305	937	950	GCCTGTCTGTGGAA	2-10-2 MOE	337
400306	952	965	CTGTCACACTTGCT	2-10-2 MOE	338
400307	988	1001	CGGCCGCTGACCAC	2-10-2 MOE	339
400308	989	1002	CCGGCCGCTGACCA	2-10-2 MOE	340
400309	990	1003	CCCGGCCGCTGACC	2-10-2 MOE	341
400310	991	1004	TCCCGGCCGCTGAC	2-10-2 MOE	342
400311	992	1005	ATCCCGGCCGCTGA	2-10-2 MOE	343

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gáp-mero	SEQ ID NO
400312	993	1006	CATCCCGGCCGCTG	2-10-2 MOE	344
400313	994	1007	GCATCCCGGCCGCT	2-10-2 MOE	345
400314	1057	1070	GTGCCCTTCCCTTG	2-10-2 MOE	346
400315	1075	1088	ATGAGGGTGCCGCT	2-10-2 MOE	347
400316	1076	1089	TATGAGGGTGCCGC	2-10-2 MOE	348
400317	1077	1090	CTATGAGGGTGCCG	2-10-2 MOE	349
400318	1078	1091	CCTATGAGGGTGCC	2-10-2 MOE	350
400319	1093	1106	CGAATAAACTCCAG	2-10-2 MOE	351
400320	1094	1107	CCGAATAAACTCCA	2-10-2 MOE	352
400321	1095	1108	TCCGAATAAACTCC	2-10-2 MOE	353
400322	1096	1109	TTCCGAATAAACTC	2-10-2 MOE	354
400323	1147	1160	GCCAGGGGCAGCAG	2-10-2 MOE	355
400324	1255	1268	GAGTAGAGGCAGGC	2-10-2 MOE	356
400325	1334	1347	CCCCAAAGTCCCCA	2-10-2 MOE	357
400326	1335	1348	TCCCCAAAGTCCCC	2-10-2 MOE	358
400327	1336	1349	GTCCCCAAAGTCCC	2-10-2 MOE	359
400328	1453	1466	ACGTGGGCAGCAGC	2-10-2 MOE	360
400329	1454	1467	CACGTGGGCAGCAG	2-10-2 MOE	361
400330	1455	1468	CCACGTGGGCAGCA	2-10-2 MOE	362
400331	1456	1469	GCCACGTGGGCAGC	2-10-2 MOE	363
400332	1569	1582	CAGGGAACCAGGCC	2-10-2 MOE	364
400333	1570	1583	TCAGGGAACCAGGC	2-10-2 MOE	365
400334	1571	1584	CTCAGGGAACCAGG	2-10-2 MOE	366
400335	1572	1585	CCTCAGGGAACCAG	2-10-2 MOE	367
400336	1573	1586	TCCTCAGGGAACCA	2-10-2 MOE	368
400337	1574	1587	GTCCTCAGGGAACC	2-10-2 MOE	369
400338	1575	1588	GGTCCTCAGGGAAC	2-10-2 MOE	370
400339	1576	1589	TGGTCCTCAGGGAA	2-10-2 MOE	371
400340	1577	1590	CTGGTCCTCAGGGA	2-10-2 MOE	372
400341	1578	1591	GCTGGTCCTCAGGG	2-10-2 MOE	373
400342	1621	1634	GTGCTGGGGGGCAG	2-10-2 MOE	374

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gáp-mero	SEQ ID NO
400343	1622	1635	GGTGCTGGGGGGCA	2-10-2 MOE	375
400344	1623	1636	GGGTGCTGGGGGGC	2-10-2 MOE	376
400345	1624	1637	TGGGTGCTGGGGGG	2-10-2 MOE	377
400346	1738	1751	GAGCAGCTCAGCAG	2-10-2 MOE	378
400347	1739	1752	GGAGCAGCTCAGCA	2-10-2 MOE	379
400348	1740	1753	TGGAGCAGCTCAGC	2-10-2 MOE	380
400349	1741	1754	CTGGAGCAGCTCAG	2-10-2 MOE	381
400350	1834	1847	CCCTCACCCCCAAA	2-10-2 MOE	382
400351	1835	1848	ACCCTCACCCCCAA	2-10-2 MOE	383
400352	1836	1849	CACCCTCACCCCCA	2-10-2 MOE	384
400353	1837	1850	ACACCCTCACCCCC	2-10-2 MOE	385
400354	1838	1851	GACACCCTCACCCC	2-10-2 MOE	386
400355	1839	1852	AGACACCCTCACCC	2-10-2 MOE	387
400356	1840	1853	TAGACACCCTCACC	2-10-2 MOE	388
400357	2083	2096	TGGCAGCAGGAAGC	2-10-2 MOE	389
400358	2084	2097	ATGGCAGCAGGAAG	2-10-2 MOE	390
400359	2085	2098	CATGGCAGCAGGAA	2-10-2 MOE	391
400360	2086	2099	GCATGGCAGCAGGA	2-10-2 MOE	392
400361	2316	2329	GGCAGCAGATGGCA	2-10-2 MOE	393
400362	2317	2330	CGGCAGCAGATGGC	2-10-2 MOE	394
400363	2318	2331	CCGGCAGCAGATGG	2-10-2 MOE	395
400364	2319	2332	TCCGGCAGCAGATG	2-10-2 MOE	396
400365	2320	2333	CTCCGGCAGCAGAT	2-10-2 MOE	397
400366	2321	2334	GCTCCGGCAGCAGA	2-10-2 MOE	398
400367	2322	2335	GGCTCCGGCAGCAG	2-10-2 MOE	399
400368	2323	2336	CGGCTCCGGCAGCA	2-10-2 MOE	400
400369	2324	2337	CCGGCTCCGGCAGC	2-10-2 MOE	401
400370	2325	2338	GCCGGCTCCGGCAG	2-10-2 MOE	402
400371	3543	3556	AGTTACAAAAGCAA	2-10-2 MOE	403
403739	988	1001	CGGCCGCTGACCAC	2-10-2 (6'S)-6'-metila-	339

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gáp-mero	SEQ ID NO
				Metilenoóxi BNA	
403740	1455	1468	CCACGTGGGCAGCA	2-10-2 (6'S)-6'-metila-Metilenoóxi BNA	362

Tabela 7: Compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 4 e tendo 1 ou 2 combinações inadequadas

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gáp-mero	SEQ ID NO
400323	349	362	GCCAGGGGCAGCAG	2-10-2 MOE	355
400370	679	692	GCCGGCTCCGGCAG	2-10-2 MOE	402
400361	1860	1873	GGCAGCAGATGGCA	2-10-2 MOE	393
400323	1873	1886	GCCAGGGGCAGCAG	2-10-2 MOE	355
400310	2257	2270	TCCCGGCCGCTGAC	2-10-2 MOE	342
400361	2653	2666	GGCAGCAGATGGCA	2-10-2 MOE	393
400350	2811	2824	CCCTCACCCCCAAA	2-10-2 MOE	382
400351	2812	2825	ACCCTCACCCCCAA	2-10-2 MOE	383
400352	2813	2826	CACCCTCACCCCCA	2-10-2 MOE	384
400353	2814	2827	ACACCCTCACCCCC	2-10-2 MOE	385
400334	2966	2979	CTCAGGGAACCAGG	2-10-2 MOE	366
400332	3379	3392	CAGGGAACCAGGCC	2-10-2 MOE	364
400340	3448	3461	CTGGTCCTCAGGGA	2-10-2 MOE	372
400341	3449	3462	GCTGGTCCTCAGGG	2-10-2 MOE	373

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 695-710 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, compostos anti-sentido curtos dirigidos para nucleotídeos 695-710 de SEQ ID NO: 4 compreendem uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO: 329, 330, ou 331. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 695-710 de SEQ ID NO: 4 é selecionado entre o Nº ISIS 400297, 400298, ou 400299.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 742-

770 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 742-770 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 332 ou 333. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 742-770 de SEQ ID NO: 4 é selecionado entre o Nº ISIS 400300 ou 400301.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 828-843 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 828-843 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 334, 335, ou 336. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 828-843 de SEQ ID NO: 4 é selecionada entre Nº ISIS 400302, 400303, ou 400304.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 937-1007 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 937-1007 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, ou 345. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 937-1007 de SEQ ID NO: 4 é selecionado entre o Nº ISIS 400305, 400306, 400307, 400308, 400309, 400310, 400311, 400312, 400313, ou 403739.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 937-965 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 937-965 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 337 ou 338. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 937-965 de SEQ ID NO: 4 é selecionado entre o Nº ISIS 400305 ou 400306.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 988-1007 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 988-1007 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO

339, 340, 341, 342, 343, 344, ou 345. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 937-1007 de SEQ ID NO: 4 é selecionado entre o Nº ISIS 400307, 400308, 400309, 400310, 400311, 400312, 4003313, ou 403739.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1057-1160 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1057-1160 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, ou 355. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1057-1160 de SEQ ID NO: 4 é selecionado entre o Nº ISIS 400314, 400315, 400316, 400317, 400318, 400319, 400320, 400321, 400322, ou 400323.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1057-1109 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1057-1109 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, ou 354. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1057-1109 de SEQ ID NO: 4 é selecionado entre o Nº ISIS 400314, 400315, 400316, 400317, 400318, 400319, 400320, 400321, ou 400322.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1057-1091 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1057-1091 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 346, 347, 348, 349, ou 350. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1057-1091 de SEQ ID NO: 4 é selecionado entre o Nº ISIS 400314, 400315, 400316, 400317, ou 400318.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1093-1109 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1093-1109 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 351, 352, 353, ou 354. Em algumas modalidades referidas, um composto

anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1057-1109 de SEQ ID NO: 4 é selecionado entre o Nº ISIS 400319, 400320, 400321, ou 400322.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1334-1349 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1334-1349 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 357, 358, ou 359. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1334-1349 de SEQ ID NO: 4 é selecionada entre o Nº Isis 400325, 400326, ou 400327.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1453-1469 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1453-1469 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 360, 361, 362, ou 363. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1453-1469 de SEQ ID NO: 4 é selecionada entre o Nº Isis 400328, 400329, 400330, 400331, ou 403470.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1569-1591 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1569-1591 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, ou 373. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1569-1591 de SEQ ID NO: 4 é selecionada entre o Nº Isis 400332, 400333, 400334, 400335, 400336, 400337, 400338, 400339, 400340, ou 400341.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1621-1637 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1621-1637 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 374, 375, 376, ou 377. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1621-1637 de SEQ ID NO: 4 é selecionada entre o Nº Isis 400342, 400343, 400344, ou 400345.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1738-

1754 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1738-1754 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 378, 379, 380, ou 381. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1738-1754 de SEQ ID NO: 4 é selecionada entre o Nº Isis 400346, 400347, 400348, ou 400349.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1834-1853 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1834-1853 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 382, 383, 384, 385, 386, 387, ou 388. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1834-1853 de SEQ ID NO: 4 é selecionada entre o Nº Isis 400350, 400351, 400352, 400353, 400354, 400355, ou 400356.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 2083-2099 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 2083-2099 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 389, 390, 391, ou 392. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 2083-2099 de SEQ ID NO: 4 é selecionada entre o Nº Isis 400357, 400358, 400359, ou 400360.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 2316-2338 de SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 2316-2338 de SEQ ID NO: 4 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, ou 402. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 2316-2338 de SEQ ID NO: 4 é selecionada entre o Nº Isis 400361, 400362, 400363, 400364, 400365, 400366, 400367, 400368, 400369, ou 400370.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 têm 8 a 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 nucleotídeos

de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 têm 9 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 têm 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, os compostos anti-sentido curtos referidos são oligonucleotídeos anti-sentido curtos.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 são gápmeros curtos. Em algumas modalidades referidas, gápmeros curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 compreendem no mínimo uma modificação de alta afinidade em uma ou mais asas do composto. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 compreendem 1 a 3 modificações de alta afinidade em cada asa. Em algumas modalidades referidas, os nucleosídeos ou nucleotídeos da asa compreendem uma modificação 2'. Em algumas modalidades referidas, os monômeros da asa são BNA's. Em algumas modalidades referidas, os monômeros da asa são selecionados entre α-L-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, β-D-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, Etilenoóxi (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, Aminoóxi (4'-CH_2-O-N(R)-2') BNA e Oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa compreendem um substituinte na posição 2' selecionada entre alila, amino, azido, tio, O-alila, O-C_1-C_{10} alquila, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-O$(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-N(R_m)(R_n), e O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n), onde cada R_m e R_n é, independentemente, H ou C_1-C_{10} alquila substituída ou não-substituída. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa são nucleotídeos 2'MOE.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 compreendem um gap entre a asa 5' e a asa 3'. Em algumas modalidades o gap compreende cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, ou quatorze monômeros. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são desoxirribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são ribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, gap de modificações de gap (se

houver) resultam em um composto anti-sentido que, quando ligado a seu ácido nucléico alvo, suporta clivagem por uma RNase, incluindo, mas não limitada a, RNase H.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico PCSK9 podem ter qualquer uma ou mais propriedades ou características dos compostos anti-sentido curtos descritos de modo geral aqui, neste requerimento de patente. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico PCSK9 têm um motivo (asa – gap desóxi – asa) selecionado entre 1-12-1, 1-1-10-2, 2-10-1-1, 3-10-3, 2-10-3, 2-10-2, 1-10-1,1-10-2, 3-8-3, 2-8-2, 1-8-1, 3-6-3 ou 1-6-1, mais preferencialmente 1-10-1, 2-10-2, 3-10-3, e 1-9-2.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 têm ligações monoméricas uniformes. Em algumas modalidades referidas, estas ligações são todas ligações fosforotioato. Em algumas modalidades, as ligações são todas ligações fosfodiéster. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 têm espinhas dorsais mistas.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 têm 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 têm 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 têm 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 têm 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 têm 12 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 têm 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 têm 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 têm 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos diri-

gidos para um ácido nucléico PCSK9 têm 16 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 compreendem 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 compreendem 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 compreendem 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 compreendem 12 a 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para modular a expressão de PCSK9. Em algumas modalidades, os métodos referidos compreendem uso de um ou mais composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9, em que o composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 tem a partir de cerca de 8 a cerca de 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 monômeros (isto é, a partir de cerca de 8 a cerca de 16 monômeros ligados). Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconhecerá que isto compreende métodos para modular a expressão de PCSK9 usando um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 monômeros.

Em algumas modalidades, métodos para modular PCSK9 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 que tem 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PCSK9 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 que tem 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PCSK9 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 que tem 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PCSK9 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 que tem 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PCSK9 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para

um ácido nucléico PCSK9 que tem 12 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PCSK9 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 que tem 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PCSK9 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 que tem 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PCSK9 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 que tem 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PCSK9 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 que tem 16 monômeros de extensão.

Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de PCSK9 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 compreendendo 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de PCSK9 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 compreendendo 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de PCSK9 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 compreendendo 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de PCSK9 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PCSK9 compreendendo 12 ou 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

4. Enzima Superóxido Dismutase 1 (SOD1)

As enzimas conhecidas como as superóxido dismutases (SODs) proporcionam defesa contra lesão oxidativa de biomoléculas catalisando a dismutação de superóxido para peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (Fridovich, *Annu. Rev. Biochem.*, 1995, *64*, 97-112). Existem duas classes principais de superóxido dismutases. Uma consiste em um grupo de enzimas com sítios ativos contendo cobre e zinco enquanto a outra classe tem ou manganês ou ferro no sítio ativo (Fridovich, *Annu. Rev. Biochem.*, 1995, *64*, 97-112).

Mutações no gene superóxido dismutase 1 estão associadas

com uma forma hereditária dominante de esclerose lateral amiotrófica (ELA, também conhecida como doença de Lou Gehrig) um distúrbio caracterizado por uma degeneração seletiva de neurônios motores superiores e inferiores (Cleveland e Liu, *Nat. Med.*, 2000, *6*, 1320-1321). Os efeitos deletérios de várias mutações sobre a superóxido dismutase 1 são mais provavelmente mediados através de um ganho de função tóxica ao invés de uma perda de atividade da superóxido dismutase 1, como a completa ausênia de superóxido dismutase 1 em camundongos nem diminui a vida nem provoca doença patente (Al-Chalabi and Leigh, *Curr. Opin. Neurol.*, 2000, *13*, 397-405; Alisky and Davidson, *Hum. Gene Ther.*, 2000, *11*, 2315-2329).

Foram identificadas mais de 100 mutações do gene SOD1 humano, e juntas são responsáveis por aproximadamente 20% dos casos de esclerose lateral amiotrófica familiar (ELA). Algumas mutações, tais como a mutação A4V mais comumente encontrada nos Estados Unidos, são altamente letais e resultam em sobrevida de somente nove meses a partir do início dos sintomas da doença. Outras mutações do SOD1 se manifestam em um curso de doença mais lento.

Definições

"SOD1" significa o produto genético ou proteína cuja expressão deve ser modulada por administração de um composto anti-sentido curto.

"Ácido nucléico SOD1" significa qualquer ácido nucléico codificando SOD1. Por exemplo, em determinadas modalidades, um ácido nucléico SOD1 inclui, sem limitações, uma seqüência de DNA codificando SOD1, uma seqüência de RNA transcrita de DNA codificando SOD1, e uma seqüência de RNAm codificando SOD1.

"RNAm SOD1" significa um RNAm codificando SOD1.

Indicações Terapêuticas de SOD1

Foi descoberto que a inibição anti-sentido de superóxido dismutase 1 (SOD1) em um modelo animal de esclerose lateral amiotrófica familiar reduz tanto RNAm quanto proteína de SOD1, e resulta adicionalmente em um retardamento da progressão da doença e, de modo importante, aumento do tempo de sobrevida. Por conseguinte, em determinadas modalidades, a

invenção proporciona métodos para o retardamento da progressão da doença em um indivíduo sofrendo de esclerose lateral amiotrófica familiar administrando a um indivíduo semelhante um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SOD1 é liberado diretamente no fluido cerebrospinal do indivíduo. Em algumas modalidades referidas, métodos adicionalmente compreendem aumentar o tempo de sobrevida de um indivíduo sofrendo de esclerose lateral amiotrófica familiar. O retardamento da progressão da doença é indicado por uma melhora em um ou mais indicadores da progressão da doença esclerose lateral amiotrófica, incluindo, sem limitação, a escala de classificação funcional de esclerose lateral amiotrófica revisada, testes da função pulmonar, e medições da força muscular.

Terapias de Combinação de SOD1

Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 é co-administrada com um ou mais outros agentes farmacêuticos. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar a mesma doença ou condição que a uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar uma doença ou condição diferentes como a uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar um efeito indesejado de uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção são co-administradas com outro agente farmacêutico para tratar um efeito indesejado deste outro agente farmacêutico. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são administrados ao mesmo tempo. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são administrados em momentos diferentes. Em algumas moda-

lidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são preparados juntos em uma única formulação. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são preparados separadamente.

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-administrado é um ácido nicotínico. Em algumas modalidades referidas, o ácido nicotínico é selecionado entre ácido nicotínico de liberação imediata, ácido nicotínico de liberação prolongada, e ácido nicotínico de liberação gradual.

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-administrado é um ácido fíbrico. Em algumas modalidades referidas, um ácido fíbrico é selecionado entre genfibrozila, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato, e ciprofibrato.

Exemplos adicionais de agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para SOD1 incluem, mas não estão limitados a, corticosteróides, incluindo mas não limitados à prednisona; imunoglobulinas, incluindo, mas não-limitadas à imunoglobulina intravenosa (IVIg); analgésicos (por exemplo, acetaminofen); agentes antiinflamatórios, incluindo, mas não limitados à drogas antiinflamatórias não-esteróides (por exemplo, ibuprofeno, inibidores de COX-1, e inibidores de COX-2); salicilatos; antibióticos; antivirais; agentes antifúngicos; agentes antidiabéticos (por exemplo, biguanidas, inibidores de glucosidase, insulinas, sulfoniluréias, e tiazolidenodionas); modificadores adrenérgicos; diuréticos; hormônios (por exemplo, esteróides anabólicos, androgênio, estrogênio, calcitonina, progestina, somatostan, e hormônios tiroidianos); imunomoduladores; relaxantes musculares; antihistamínicos; agentes contra osteoporose (por exemplo, bifosfonatos, calcitonina, e estrogênios); prostaglandinas, agentes antineoplásicos; agentes psicoterápicos; sedativos; produtos de *poison oak* ou *poison sumac*; anticorpos; e vacinas.

Alguns Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para um Ácido Nucléico

SOD1

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são dirigidos para um ácido nucléico SOD1 tendo a seqüência do GENBANK® de Acesso Nº NM_X02317.1, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 5 é no mínimo 90% complementar à SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 5 é no mínimo 95% complementar à SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 5 é 100% complementar à SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 5 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre the nucleotídeo seqüências determinado na Tabela 8 ou Tabela 9.

A seqüência de nucleotídeos determinada em cada NO de SEQ ID nas Tabelas 8 e 9 é independente de qualquer modificação para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Deste modo, compostos anti-sentido curtos definidos por um NO de SEQ ID podem compreender, independentemente, uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Compostos anti-sentido curtos descritos pelo Número Isis (Nº ISIS) indicam uma combinação de seqüência de nucleobases e uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase.

A Tabela 8 ilustra exemplos de compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 5. A Tabela 8 ilustra compostos anti-sentido curtos que são 100% complementares à SEQ ID NO: 5. A coluna com o título 'motivo de gápmero' indica o motivo asa-gap-asa de cada compostos anti-sentido curtos. O segmento de gap compreende 2'-desoxinucleotídeos e cada nucleotídeo de cada segmento de asa compreende um açúcar 2'-modificado. O açúcar 2'-modificado em particular também é indicado na coluna de 'motivo de gápmero'. Por exemplo, '2-10-2 MOE' significa um motivo de gápmero 2-10-2, onde um segmento de gap de dez 2'-desoxinucleotídeos é flanqueado por segmentos de asa de dois nucleotídeos, onde os nucleotí-

deos dos segmentos de asa são nucleotídeos 2'-MOE. Ligações internucleosídeos são fosforotioato. Os compostos anti-sentido curtos compreendem 5-metilcitidina ao invés de citosina não modificada, a menos que "citosina não modificada" esteja listada na coluna de motivo de gápmero, em cujo caso as citosinas indicadas são citosinas não modificadas. Por exemplo, "5-mC em gap somente" indica que o segmento de gap tem 5-metilcitosinas, ao passo que os segmentos de asa têm citosinas não não modificadas.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico SOD1 podem ter qualquer uma ou mais propriedades ou características dos compostos anti-sentido curtos descritos de modo geral aqui, neste requerimento de patente. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico SOD1 têm um motivo (asa – gap desóxi – asa) selecionado entre 1-12-1, 1-1-10-2, 2-10-1-1, 3-10-3, 2-10-3, 2-10-2, 1-10-1,1-10-2, 3-8-3, 2-8-2, 1-8-1, 3-6-3 ou 1-6-1, mais preferencialmente 1-10-1, 2-10-2, 3-10-3, e 1-9-2.

Tabela 8: Compostos Anti-sentido Curtos dirigidos para SEQ ID NO: 5

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gáp-mero	SEQ ID NO
387541	85	100	GTCGCCCTTCAGCACG	3-10-3 MOE	406
387540	86	99	TCGCCCTTCAGCAC	2-10-2 MOE	407
387539	87	98	CGCCCTTCAGCA	1-10-1 MOE	408

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 85-100 de SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades referidas, compostos anti-sentido curtos dirigidos para nucleotídeos 85-100 de SEQ ID NO: 5 compreendem uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO: 406, 407, ou 408. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 85-100 de SEQ ID NO: 5 é selecionada entre Nº ISIS 387541, 387540, ou 387539.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigi-

dos para um ácido nucléico SOD1 têm 8 a 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 têm 9 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 têm 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, os compostos anti-sentido curtos referidos são oligonucleotídeos anti-sentido curtos.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 são gápmeros curtos. Em algumas modalidades referidas, gápmeros curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 compreendem no mínimo uma modificação de alta afinidade em uma ou mais asas do composto. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 compreendem 1 a 3 modificações de alta afinidade em cada asa. Em algumas modalidades referidas, os nucleosídeos ou nucleotídeos da asa compreendem uma modificação 2'. Em algumas modalidades referidas, os monômeros da asa são BNA's. Em algumas modalidades referidas, os monômeros da asa são selecionados entre α-L-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, β-D-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, Etilenoóxi (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, Aminoóxi (4'-CH_2-O-N(R)-2') BNA e Oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa compreendem um substituinte na posição 2' selecionada entre alila, amino, azido, tio, O-alila, O-C_1-C_{10} alquila, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-$O(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-N(R_m)(R_n), e O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n), onde cada R_m e R_n é, independentemente, H ou C_1-C_{10} alquila substituída ou não-substituída. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa são nucleotídeos 2'MOE.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 compreendem um gap entre a asa 5' e a asa 3'. Em algumas modalidades o gap compreende cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, ou quatorze monômeros. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são desoxirribonucleotídeos não modificados.

Em algumas modalidades, os monômeros do gap são ribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, gap de modificações de gap (se houver) resultam em um composto anti-sentido que, quando ligado a seu ácido nucléico alvo, suporta clivagem por uma RNase, incluindo, mas não limitada a, RNase H.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 têm ligações monoméricas uniformes. Em algumas modalidades referidas, estas ligações são todas ligações fosforotioato. Em algumas modalidades, as ligações são todas ligações fosfodiéster. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 têm espinhas dorsais mistas.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 têm 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 têm 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 têm 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 têm 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 têm monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 têm 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 têm 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 têm 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 têm 16 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 compreendem 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 compreendem 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 compreendem 12 a 14 monômeros. Em algumas mo-

dalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 compreendem 12 a 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para modular a expressão de SOD1. Em algumas modalidades, os métodos referidos compreendem uso de um ou mais composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1, em que o composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 é a partir de cerca de 8 a cerca de 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 monômeros (isto é, a partir de cerca de 8 a cerca de 16 monômeros ligados). Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconhecerá que isto compreende métodos para modular a expressão de SOD1 usando um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico SOD1 de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 monômeros.

Em algumas modalidades, métodos para modular SOD1 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 que tem 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SOD1 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 que tem 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SOD1 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 que tem 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SOD1 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 que tem 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SOD1 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 que tem 12 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SOD1 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 que tem 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SOD1 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 que tem 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SOD1 compreendem uso de um composto anti-

sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 que tem 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular SOD1 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 que tem 16 monômeros de extensão.

Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de SOD1 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 compreendendo 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de SOD1 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 compreendendo 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de SOD1 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 compreendendo 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de SOD1 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico SOD1 compreendendo 12 ou 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

5. CRP

CRP (também conhecida como proteína C-reativa e PTX1) é um reagente de fase aguda humano essencial produzido no fígado em resposta à uma variedade de citocinas inflamatórias. A proteína, identificada pela primeira vez em 1930, é altamente conservada e considerada um indicador precoce de condições infecciosas ou inflamatórias. Os níveis plasmáticos de CRP aumentam 1.000 vezes em resposta à infecção, isquemia, trauma, queimaduras, e condições inflamatórias. Em provas clínicas onde os pacientes recebem terapia de redução de lipídeo, tal como terapia de estatina, foi demonstrado que os pacientes tendo reduções tanto no colesterol LDL quanto na CRP têm um risco reduzido de eventos coronários futuros em relação a pacientes experimentando somente reduções no colesterol LDL.

Definições

"CRP" significa o produto genético ou proteína cuja expressão deve ser modulado por um composto anti-sentido curto.

"Ácido nucléico CRP" significa qualquer ácido nucléico codifi-

cando CRP. Por exemplo, em determinadas modalidades, um ácido nucléico CRP inclui, sem limitações, uma seqüência de DNA codificando CRP, uma seqüência de RNA transcrita de DNA codificando CRP, e uma seqüência de RNAm codificando CRP.

"RNAm CRP" significa um RNAm codificando CRP.

Indicações Terapêuticas de CRP

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para modular a expressão de CRP em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para tratar um indivíduo compreendendo administrar uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP. Em algumas modalidades, o indivíduo tem hipercolesterolemia, hipercolesterolemia não-familiar, hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, hipercolesterolemia familiar homozigótica, dislipidemia mista, aterosclerose, um risco de desenvolver aterosclerose, doença cardíaca coronária, um histórico de doença cardíaca coronária, doença cardíaca coronária de início precoce, um ou mais fatores de risco para doença cardíaca coronária. Em algumas modalidades, o indivíduo tem síndrome coronária aguda, lesão vascular, oclusão arterial, angina instável, pós-doença vascular periférica, pós-enfarte do miocárdio (EM), trombose, trombo venoso profundo, doença renal em estágio terminal (DRET), falência renal crônica, ativação do complemento, falência cardíaca congestiva, ou vasculite sistêmica. Em algumas modalidades, o indivíduo teve um derrame.

Em algumas modalidades, o indivíduo sofreu um procedimento selecionado entre colocação eletiva de stent, angioplastia, pós angioplastia transluminal percutânea (PTCA), transplante cardíaco, diálise renal ou bypass cardiopulmonar.

Em algumas modalidades, o indivíduo tem uma doença inflamatória. Em algumas modalidades referidas, a doença inflamatória é selecionada entre doença intestinal inflamatória, colite ulcerativa, artrite reumatóide, ou osteoartrite.

Diretrizes para terapia de redução de lipídeo foram estabelecidas em 2001 pelo Terceiro Painel de Tratamento de Adulto (ATP III) do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (NCEP), e atualizadas em 2004 (Grundy et al., Circulation, 2004, 110, 227-239). As diretrizes incluem obter um perfila lipoprotéico completo, tipicamente depois de um jejum de 9 a 12 horas, para determinação dos níveis de colesterol LDL, colesterol total, e colesterol HDL. De acordo com as diretrizes estabelecidas mais recentemente, níveis de colesterol LDL de 130 a 159 mg/dL, 160 a 189 mg/dL, e maiores do que ou iguais a 190 mg/dL são considerados elevados limítrofes, elevados, e muito elevados, respectivamente. Níveis de colesterol total de 200 a 239 e maiores do que ou iguais a 240 mg/dL são considerados elevados limítrofes e elevados, respectivamente. Níveis de colesterol HDL de menos de 40 mg/dL são considerados baixos.

Em algumas modalidades, o indivíduo foi identificado como necessitando de terapia de redução de lipídeo. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo foi identificado como necessitando de terapia de redução de lipídeo de acordo com as diretrizes estabelecidas em 2001 pelo Terceiro Painel de Tratamento de Adulto (ATP III) do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (NCEP), e atualizado em 2004 (Grundy et al., Circulation, 2004, 110, 227-239). Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo tem colesterol LDL acima de 190 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo tem colesterol LDL acima de 160 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo tem colesterol LDL acima de 130 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo tem colesterol LDL acima de 100 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo deve manter o colesterol LDL abaixo de 160 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo deve manter o colesterol LDL abaixo de 130 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo que necessita de terapia de redução de lipídeo deve manter o co-

lesterol LDL abaixo de 100 mg/dL. Em algumas modalidades referidas, o indivíduo deve manter o colesterol LDL abaixo de 70 mg/dL.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir a CRP em um indivíduo. Em algumas modalidades referidas, a redução na CRP é de no mínimo 10%, no mínimo 15%, no mínimo 20%, no mínimo 25%, no mínimo 30%, no mínimo 35%, no mínimo 40%, no mínimo 45%, no mínimo 50%, no mínimo 55%, no mínimo 60%, no mínimo 65%, no mínimo 70%, no mínimo 75%, no mínimo 80%, no mínimo 85%, no mínimo 90%, no mínimo 95%, e no mínimo 100%.

Em algumas modalidades, os métodos proporcionados pela presente invenção não reduzem o colesterol HDL. Em algumas modalidades, os métodos proporcionados pela presente invenção não resultam em acúmulo de lipídeos no fígado. Em algumas modalidades, os métodos proporcionados pela presente invenção não causam esteatose hepática.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir a concentração de CRP em um sujeito ao mesmo tempo que reduzindo efeitos colaterais associados com o tratamento. Em algumas modalidades referidas, um efeito colateral é toxicidade hepática. Em algumas modalidades referidas, um efeito colateral é função hepática anormal. Em algumas modalidades referidas, um efeito colateral é alanina aminotransferase elevada (ALT). Em algumas modalidades referidas, um efeito colateral é aspartato aminotransferase elevada (AST).

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir a concentração de CRP em um sujeito que não esteja atingindo níveis alvo de colesterol LDL como um resultado da terapia de redução de lipídeo. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP é o único agente farmacêutico administrado ao sujeito. Em algumas modalidades referidas, o sujeito não cumpriu a terapia de redução de lipídeo recomendada. Em algumas modalidades referidas, uma composição farmacêutica da invenção é co-administrada com uma terapia de redução de lipídeo diferente adicional. Em algumas modalidades referidas, uma terapia adicional de redução de lipídeo é aferese de

LDL. Em algumas modalidades referidas, uma terapia adicional de redução de lipídeo é uma estatina. Em algumas modalidades referidas, uma terapia adicional de redução de lipídeo é ezetimibe.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir a concentração de CRP em um sujeito intolerante à estatina. Em algumas modalidades referidas, o sujeito tem aumentos da concentração de creatina quinase como um resultado da administração de estatina. Em algumas modalidades referidas, o sujeito tem anormalidades da função hepática como um resultado da administração de estatina. Em algumas modalidades referidas, o sujeito tem dores musculares como um resultado da administração de estatina. Em algumas modalidades referidas, o sujeito tem efeitos colaterais do sistema nervoso central como um resultado da administração de estatina. Em algumas modalidades, o sujeito não cumpriu a administração de estatina recomendada.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para reduzir o risco de doença cardíaca coronária em um sujeito. Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para retardar a progressão de aterosclerose em um sujeito. Em algumas modalidades referidas, a invenção proporciona métodos para interromper a progressão de aterosclerose em um sujeito. Em algumas modalidades referidas, a invenção proporciona métodos para reduzir o tamanho e/ou a prevalência de placas ateroscleróticas em um sujeito. Em algumas modalidades os métodos proporcionados reduzem o risco de desenvolver aterosclerose um sujeito.

Em algumas modalidades, os métodos proporcionados melhoram o resultado cardiovascular em um sujeito. Em algumas modalidades referidas, resultado cardiovascular aprimorado é a redução do risco de desenvolver doença cardíaca coronária. Em algumas modalidades referidas, resultado cardiovascular aprimorado é uma redução na ocorrência de um ou mais eventos cardiovasculares principais, os quais incluem, mas não estão limitados a, morte, enfarte do miocárdio, reenfarte, derrame, choque cardiogênico, edema pulmonar, parada cardíaca, e disritmia atrial. Em algumas modalidades referidas, o resultado cardiovascular aprimorado é evidenciado

por espessura média da íntima da carótida aprimorada. Em algumas modalidades referidas, espessura média da íntima da carótida aprimorada é uma redução na espessura. Em algumas modalidades referidas, espessura média da íntima da carótida aprimorada é uma prevenção de um aumento da espessura média da íntima.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP é para uso em terapia. Em algumas modalidades, a terapia é a redução de CRP em um indivíduo. Em algumas modalidades, a terapia é o tratamento de hipercolesterolemia, hipercolesterolemia não-familiar, hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, hipercolesterolemia familiar homozigótica, dislipidemia mista, aterosclerose, um risco de desenvolver aterosclerose, doença cardíaca coronária, um histórico de doença cardíaca coronária, ou doença cardíaca coronária de início precoce. Em modalidades adicionais, a terapia é a redução do risco de doença cardíaca coronária. Em algumas a terapia é a prevenção de aterosclerose. Em algumas modalidades, a terapia é a prevenção de doença cardíaca coronária. Em algumas modalidades, a terapia é o tratamento de síndrome coronária aguda, falência renal crônica, lesão vascular, oclusão arterial, aterotrombose, angina instável, pós-doença vascular periférica, pós-enfarte do miocárdio (EM), trombose, trombo venoso profundo, doença renal em estágio terminal (DRET), ativação do complemento, falência cardíaca congestiva, ou vasculite sistêmica. Em algumas modalidades a terapia é o tratamento de um indivíduo que tenha sofrido um procedimento selecionado entre colocação eletiva de stent, angioplastia, pós angioplastia transluminal percutânea (PTCA), transplante cardíaco, diálise renal ou bypass cardiopulmonar. Em algumas modalidades, a terapia é o tratamento de um distúrbio inflamatório.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP é usado para a preparação de um medicamento para reduzir CRP em um indivíduo. Em algumas modalidades composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico

CRP é usado para a preparação de um medicamento para reduzir o risco de doença cardíaca coronária. Em algumas modalidades um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP é usado para a preparação de um medicamento para o tratamento de hipercolesterolemia, hipercolesterolemia não-familiar, hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia familiar heterozigótica, hipercolesterolemia familiar homozigótica, dislipidemia mista, aterosclerose, um risco de desenvolver aterosclerose, doença cardíaca coronária, um histórico de doença cardíaca coronária, doença cardíaca coronária de início precoce, ou um ou mais fatores de risco para doença cardíaca coronária.

Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP é usado para a preparação de um medicamento para o tratamento de síndrome coronária aguda, falência renal crônica, lesão vascular, oclusão arterial, aterotrombose, angina instável, doença vascular pós periférica, pós-enfarte do miocárdio (EM), trombose, trombo venoso profundo, doença renal em estágio terminal (DRET), ativação do complemento, falência cardíaca congestiva, ou vasculite sistêmica. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP é usado para a preparação de um medicamento para o tratamento de um indivíduo que teve um derrame.

Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP é usado para a preparação de um medicamento para o tratamento em um indivíduo que tenha sofrido um procedimento selecionado entre colocação eletiva de stent, angioplastia, pós angioplastia transluminal percutânea (PTCA), transplante cardíaco, diálise renal ou bypass cardiopulmonar.

Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP é usado para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP é usado para a preparação de um medicamento para o tratamento de doença intestinal inflamatória, colite ulcerativa, artrite reumatóide, ou

osteoartrite.

Terapias de Combinação de CRP

Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP são co-administradas com um ou mais outros agentes farmacêuticos. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos é um agente de redução de lipídeo. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar a mesma doença ou condição que a uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar uma doença ou condição diferentes como a uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar um efeito indesejado de uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção são co-administradas com outro agente farmacêutico para tratar um efeito indesejado deste outro agente farmacêutico. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são administrados ao mesmo tempo. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são administrados em momentos diferentes. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são preparados juntos em uma única formulação. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são preparados separadamente.

Em algumas modalidades, agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP incluem agentes de redução de lipídeo. Em algumas modalidades referidas, agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição far-

macêutica da presente invenção incluem, mas não estão limitados uma atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, e ezetimibe. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo é administrado antes da administração de uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo é administrado depois da administração de uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo é administrado ao mesmo tempo que uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades referidas, a dose de um agente de redução de lipídeo co-administrado é a mesma que a dose que seria administrada se o agente de redução de lipídeo fosse administrado sozinho. Em algumas modalidades referidas, a dose de um agente de redução de lipídeo co-administrado é menor do que a dose que seria administrada se o agente de redução de lipídeo fosse administrado sozinho. Em algumas modalidades referidas, a dose de um agente de redução de lipídeo co-administrado é maior do que a dose que seria administrada se o agente de redução de lipídeo fosse administrado sozinho.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor da HMG-CoA redutase. Em algumas modalidades referidas, o inibidor da HMG-CoA redutase é uma estatina. Em algumas modalidades referidas, a estatina é selecionada entre atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, e rosuvastatina.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é ISIS 301012.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor da absorção de colesterol. Em algumas modalidades referidas, o inibidor da absorção de colesterol é ezetimibe.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor de HMG-CoA redutase co-formulado e inibidor da absorção de colesterol. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo co-formulado é ezetimibe/sinvastatina.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-

administrado é um inibidor da proteína de transferência de triglicerídeo microssômico (MTP inibidor).

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-administrado é um seqüestrante de ácidos biliares. Em algumas modalidades referidas, o seqüestrante de ácidos biliares é selecionado entre colestiramina, colestipol, e colesevelam.

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-administrado é um ácido nicotínico. Em algumas modalidades referidas, o ácido nicotínico é selecionado entre ácido nicotínico de liberação imediata, ácido nicotínico de liberação prolongada, e ácido nicotínico de liberação gradual.

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-administrado é um ácido fíbrico. Em algumas modalidades referidas, um ácido fíbrico é selecionado entre genfibrozila, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato, e ciprofibrato.

Exemplos adicionais de agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP incluem, mas não estão limitados a, corticosteróides, incluindo mas não limitados à prednisona; imunoglobulinas, incluindo, mas não-limitadas à imunoglobulina intravenosa (IVIg); analgésicos (por exemplo, acetaminofen); agentes antiinflamatórios, incluindo, mas não limitados à drogas antiinflamatórias não-esteróides (por exemplo, ibuprofeno, inibidores de COX-1, e inibidores de COX-2); salicilatos; antibióticos; antivirais; agentes antifúngicos; agentes antidiabéticos (por exemplo, biguanidas, inibidores de glucosidase, insulinas, sulfoniluréias, e tiazolidenodionas); modificadores adrenérgicos; diuréticos; hormônios (por exemplo, esteróides anabólicos, androgênio, estrogênio, calcitonina, progestina, somatostan, e hormônios tiroidianos); imunomoduladores; relaxantes musculares; antihistamínicos; agentes contra osteoporose (por exemplo, bifosfonatos, calcitonina, e estrogênios); prostaglandinas, agentes antineoplásicos; agentes psicoterápicos; sedativos; produtos de *poison oak* ou *poison sumac*; anticorpos; e vacinas.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP pode ser administrada em combinação com uma terapia de redução de lipídeo. Em algumas modalidades referidas, uma terapia de redução de lipídeo é alteração terapêutica do estilo de vida. Em algumas modalidades referidas, uma terapia de redução de lipídeo é aferese de LDL.

Alguns Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para um Ácido Nucléico CRP

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são dirigidos para um ácido nucléico CRP tendo a seqüência do GENBANK® de Acesso Nº NM_000567.1, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 6. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 6 é no mínimo 90% complementar à SEQ ID NO: 6. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 6 é no mínimo 95% complementar à SEQ ID NO: 6. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 6 é 100% complementar à SEQ ID NO: 6. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 6 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre as seqüências de nucleotídeos determinadas na Tabela 9.

A seqüência de nucleotídeos determinada em cada NO de SEQ ID na Tabela 9 é independente de qualquer modificação para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Deste modo, compostos anti-sentido curtos definidos por um NO de SEQ ID podem compreender, independentemente, uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Compostos anti-sentido curtos descritos pelo Número Isis (Nº ISIS) indicam uma combinação de seqüência de nucleobases e uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase.

A Tabela 9 ilustra exemplos de compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 6. A Tabela 9 ilustra compostos anti-sentido curtos que são 100% complementares à SEQ ID NO: 6. A coluna com o título

'motivo de gápmero' indica o motivo asa-gap-asa de cada compostos anti-sentido curtos. O segmento de gap compreende 2'-desoxinucleotídeos e cada nucleotídeo de cada segmento de asa compreende um açúcar 2'-modificado. O açúcar 2'-modificado em particular também é indicado na coluna de 'motivo de gápmero'. Por exemplo, '2-10-2 MOE' significa um motivo de gápmero 2-10-2, onde um segmento de gap de dez 2'-desoxinucleotídeos é flanqueado por segmentos de asa de dois nucleotídeos, onde os nucleotídeos dos segmentos de asa são nucleotídeos 2'-MOE. Ligações internucleosídeos são fosforotioato. Os compostos anti-sentido curtos compreendem 5-metilcitidina ao invés de citosina não modificada, a menos que "citosina não modificada" seja listada na coluna de motivo de gápmero, em cujo caso as citosinas indicadas são citosinas não modificadas. Por exemplo, "5-mC em gap somente" indica que o segmento de gap tem 5-metilcitosinas, ao passo que os segmentos de asa têm citosinas não modificadas.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico CRP podem ter qualquer uma ou mais propriedades ou características dos compostos anti-sentido curtos descritos de modo geral aqui, neste requerimento de patente. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico CRP têm um motivo (asa – gap desóxi – asa) selecionado entre 1-12-1, 1-1-10-2, 2-10-1-1, 3-10-3, 2-10-3, 2-10-2, 1-10-1,1-10-2, 3-8-3, 2-8-2, 1-8-1, 3-6-3 ou 1-6-1, mais preferencialmente 1-10-1, 2-10-2, 3-10-3, e 1-9-2.

Tabela 9: Compostos Anti-sentido Curtos dirigidos para SEQ ID NO: 6

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
353506	1257	1272	ACTCTGGACCCAA-ACC	3-10-3 MOE	409
353507	1258	1271	CTCTGGACCCAAAC	2-10-2 MOE	410
353484	1305	1320	CCATTTCAGGA-GACCT	3-10-3 MOE	411
353485	1306	1319	CATTTCAGGAGACC	2-10-2 MOE	412

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1305-1320 de NM_000567.1. Em algumas modalidades referidas, compostos anti-sentido curtos dirigidos para nucleotídeos 1305-1320 de NM_000567.1 compreendem uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO: 1305 ou 1306. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 263-278 de NM_000567.1 é selecionado entre o Nº ISIS 353484 ou 353485.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1257-1272 de NM_000567.1. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1257-1272 de NM_000567.1 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 1257 ou 1258. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 428-483 de NM_000567.1 é selecionado entre o Nº ISIS 353506 ou 353507.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm 8 a 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm 9 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, os compostos anti-sentido curtos referidos são oligonucleotídeos anti-sentido curtos.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP são gápmeros curtos. Em algumas modalidades referidas, gápmeros curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP compreendem no mínimo uma modificação de alta afinidade em uma ou mais asas do composto. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP compreendem 1 a 3 modificações de alta afinidade em cada asa. Em algumas modalidades referidas, os nucleosídeos ou nucleotídeos da asa compreendem uma modificação 2'. Em algumas modalidades referidas, os monômeros da asa são BNA's. Em al-

gumas modalidades referidas, os monômeros da asa são selecionados entre α-L-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, β-D-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, Etilenoóxi (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, Aminoóxi (4'-CH_2-O-N(R)-2') BNA e Oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa compreendem um substituinte na posição 2' selecionada entre alila, amino, azido, tio, O-alila, O-C_1-C_{10} alquila, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-$O(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-N(R_m)(R_n), e O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n), onde cada R_m e R_n é, independentemente, H ou C_1-C_{10} alquila substituída ou não-substituída. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa são nucleotídeos 2'MOE.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP compreendem um gap entre a asa 5' e a asa 3'. Em algumas modalidades o gap compreende cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, ou quatorze monômeros. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são desoxirribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são ribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, gap de modificações de gap (se houver) resultam em um composto anti-sentido que, quando ligado a seu ácido nucléico alvo, suporta clivagem por uma RNase, incluindo, mas não limitada a, RNase H.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm ligações monoméricas uniformes. Em algumas modalidades referidas, estas ligações são todas ligações fosforotioato. Em algumas modalidades, as ligações são todas ligações fosfodiéster. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm espinhas dorsais mistas.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido

curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP têm 16 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP compreendem 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP compreendem 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP compreendem 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP compreendem 12 a 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para modular a expressão de CRP. Em algumas modalidades, os métodos referidos compreendem uso de um ou mais composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP, em que o composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP é a partir de cerca de 8 a cerca de 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 monômeros (isto é, a partir de cerca de 8 a cerca de 16 monômeros ligados). Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconhecerá que isto compreende métodos para modular a expressão de CRP usando um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico CRP de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 monômeros.

Em algumas modalidades, métodos para modular CRP compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP que tem 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular CRP compreendem uso de um composto anti-sentido

curto dirigido para um ácido nucléico CRP que tem 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular CRP compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP que tem 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular CRP compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP que tem 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular CRP compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP que tem 12 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular CRP compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP que tem 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular CRP compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP que tem 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular CRP compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP que tem 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular CRP compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP que tem 16 monômeros de extensão.

Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de CRP compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP compreendendo 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de CRP compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP compreendendo 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de CRP compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP compreendendo 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de CRP compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico CRP compreendendo 12 ou 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

6. Receptor de Glicocorticóide (GCCR)

Os glicocorticóides estavam entre os primeiros hormônios esteróides a serem identificados e são responsáveis por uma série de funções fisiológicas, incluindo a estimulação da gliconeogênese, redução da captação de glicose e utilização em tecidos periféricos, aumento da deposição de glicogênio, supressão de reações imunes e inflamatórias, inibição da síntese de citocinas e aceleração de vários eventos relativos ao desenvolvimento. Os glicocorticóides também são especialmente importantes para combater o stress. A elevação induzida por stress da síntese e liberação de glicocorticóides leva, entre outra respostas, a aumento da carga de trabalho ventricular, inibição de mediadores inflamatórios, inibição da síntese de citocina e aumento da produção de glicose (Karin, *Cell,* 1998, *93*, 487-490).

Tanto glicocorticóides naturais quanto seus derivados sintéticos exercem sua ação através do receptor de glicocorticóide, um membro citoplasmático expressado ubiqüamente da superfamília de receptor nuclear hormonal. O receptor de glicocorticóide humano também é conhecido como subfamília 3 de receptor nuclear, grupo C, membro 1; NR3C1; GCCR; GCR; GRL; Receptor de glicocorticóide, linfócito. O gene está localizado sobre o cromossoma humano 5q11-q13 e consiste em 9 éxons (Encio e Detera-Wadleigh, *J Biol Chem,* 1991, *266*, 7182-7188; Gehring et al., *Proc Natl Acad Sci U S A,* 1985, *82*, 3751-3755). Existem múltiplas formas de RNAm receptor de glicocorticóide humano: um α cDNA receptor de glicocorticóide humano de 5,5 kb contendo os éxons 1 a 8 e o éxon 9α; um β cDNA receptor de glicocorticóide humano de 4,3 kb contendo os éxons 1 a 8 e o éxon 9β; e um α cDNA receptor de glicocorticóide humano de 7,0 kb contendo os éxons 1 a 8 e todo o éxon 9, o qual inclui o éxon 9α, o éxon 9β e a 'região J', a qual é flanqueada pelos éxons 9α e 9β (Hollenberg et al., *Nature,* 1985, *318*, 635-641; Oakley et al., *J Biol Chem,* 1996, *271*, 9550-9559). O α receptor de glicocorticóide humano é a isoforma predominante do receptor e a forma que apresenta atividade de ligação de esteróides (Hollenberg et al., *Nature,* 1985, *318*, 635-641). Adicionalmente, através do uso de três promotores diferentes três variantes do éxon 1 diferentes podem ser transcritas, e junção alternativa de uma variante do éxon 1 pode resultar em três versões diferen-

tes deste éxon. Portanto, RNAm receptor de glicocorticóide humano pode conter 5 versões diferentes do éxon 1 (Breslin et al., *Mol Endocrinol,* 2001, *15*, 1381-1395).

O exame dos padrões de expressão das isoformas α e β de RNAm receptor de glicocorticóide humano revela que a isoforma α é expressada mais abundantemente. Ambas as isoformas são expressadas em tecidos e tipos celulares similares, incluindo pulmão, rim, coração, fígado, músculo esquelético, macrófagos, neutrófilos e células mononucleares do sangue periférico. Somente o α receptor de glicocorticóide humano é expressado no cólon. No nível de proteína, enquanto a isoforma α é detectada em todos os tecidos examinados, a isoforma β é indetectável, sugerindo que sob condições fisiológicas, o caminho de junção default é o caminho que produz a isoforma α (Pujols et al., *Am J Physiol Cell Physiol,* 2002, *283*, C1324-1331). A isoforma β de receptor de glicocorticóide não liga nem um agonista nem um antagonista de glicocorticóide. Além disso, a isoforma β está localizada essencialmente no núcleo em células transfectadas, independente de estimulação hormonal. Quando ambas as isoformas são expressadas na mesma célula, o receptor de glicocorticóide β inibe a estimulação de expressão genética mediada por receptor de glicocorticóide α, induzida por hormônios, sugerindo que a isoforma β funciona como um inibidor da atividade de receptor de glicocorticóide α (Oakley et al., *J Biol Chem,* 1996, *271*, 9550-9559). A menos que mencionado de modo diverso, o receptor de glicocorticóide humano descrito aqui, neste requerimento de patente, é definido como o um ou mais produtos ubíquos do gene localizado no cromossoma 5q11-q13.

Linhagens celulares transfectadas com um filamento de RNA anti-sentido receptor de glicocorticóide complementar apresentaram uma redução nos níveis de RNAm receptor de glicocorticóide e uma resposta reduzida à dexametasona agonista de receptor de glicocorticóide (Pepin e Barden, *Mol Cell Biol,* 1991, *11*, 1647-1653). Camundongos transgênicos portando um constructo genético receptor de glicocorticóide anti-sentido foram usados para estudar o efeito de retorno de glicocorticóides sobre o eixo

hipotálamo-pituitária-adrenal (Pepin et al., *Nature,* 1992, *355*, 725-728). Em outro estudo de camundongos produzidos por engenharia genética de modo similar, o consumo e gasto de energia, a atividade da lipoproteína lipase do coração e do músculo vastus lateralis, e a norepinefrina do tecido do coração e adiposo marrom foram menores do que em animais controle. De modo oposto, o teor de gordura e a energia corporal total foram significativamente maiores do que em animais controle. Estes resultados sugerem que um sistema receptor de glicocorticóide defeituoso pode afetar o balanço de energia através de aumento da eficiência energética, e enfatizam os efeitos modulatórios de alterações do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal sobre a atividade da lipoproteína lipase muscular (Richard et al., *Am J Physiol,* 1993, *265*, R146-150).

Efeitos comportamentais de antagonistas de receptores de glicocorticóides foram medidos em modelos animais designados para avaliar a ansiedade, o aprendizado e a memória. Reduzida expressão de receptor de glicocorticóide em ratos infundidos por via intracerebroventricular de longo termo com oligodesoxinucleotídeos anti-sentido tendo por alvo RNAm receptor de glicocorticóide não interferiu com a navegação espacial no teste do labirinto de água de Morris (Engelmann et al., *Eur J Pharmacol,* 1998, *361*, 17-26). Infusão bilateral de um oligodesoxinucleotídeo anti-sentido tendo por alvo o RNAm receptor de glicocorticóide dentro do giro dentado do hipocampo do rato reduziu a imobilidade de ratos no teste de nado forçado de Porsolt (Korte et al., *Eur J Pharmacol,* 1996, *301*, 19-25).

Glicocorticéides são freqüentemente usados por seus efeitos imunossupressivos, antiinflamatórios no tratamento de doenças tais como alergias, asma, artrite reumatóide, AIDS, lúpus eritematoso sistêmico e osteoartrite degenerativa. Foi proposto que a regulação negativa da expressão genética, tal como a causada pela interação de receptor de glicocorticóide com NF-kB, é no mínimo parcialmente responsável pela ação antiinflamatória de glicocorticóides in vivo. Interleucina-6, fator α de necrose tumoral e interleucina-1 são as três citocinas que são responsáveis pela maioria da estimulação do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA) durante o

stress da inflamação. O eixo HPA e o sistema simpático sistêmico e adrenomedular são os componentes periféricos do sistema de stress, responsáveis por manter a homeostase basal e relacionada com stress. Os glicocorticóides, os produtos finais do eixo HPA, inibem a produção de todas as três citocinas inflamatórias e também inibem seus efeitos sobre tecidos alvo, com a exceção da interleucina-6, a qual age sinergicamente com os glicocorticóides estimulando a produção de reagentes da fase aguda. O tratamento com glicocorticóides reduz a atividade do eixo HPA (Chrousos, N Engl J Med, 1995, 332, 1351-1362).

Em alguns casos, os pacientes são refratários a tratamento com glicocorticóides. Uma razão para esta resistência à esteróides se baseia em mutações ou polimorfismos presentes no gene receptor de glicocorticóides. Um total de 15 mutações com sentido, três sem sentido, três modificações de estrutura (*frameshift*), um sítio de junção, e duas mutações unidas alternativas, bem como 16 polimorfismos, foram reportados no gene NR3C1 em associação com resistência à glicocorticóide (Bray e Cotton, Hum Mutat, 2003, 21, 557-568). Estudos adicionais em humanos sugeriram uma associação positiva entre a incidência e progressão de síndrome metabólica, com alelos no gene receptor de glicocorticóide (GR) (Rosmond, Obes Res, 2002, 10, 1078-1086).

Outros casos de insensibilidade a glicocorticóides estão associados com expressão alterada de isoformas de receptor de glicocorticóides. Um estudo da expressão de RNAm da isoforma β de receptor de glicocorticóide humano em pacientes com colite ulcerativa resistente a glicocorticóides revelou que a presença deste RNAm foi significativamente maior do que em pacientes sensíveis a glicocorticóides, sugerindo que a expressão de RNAm de receptor de glicocorticóide humano β nas células mononucleares do sangue periférico pode servir como um prognosticador da resposta à glicocorticóides na colite ulcerativa (Honda et al., Gastroenterology, 2000, 118, 859-866). A expressão aumentada de receptor de glicocorticóides β também é observada em um número significativamente elevado de asmáticos insensíveis a glicocorticóides. Adicionalmente, anormalidades, induzidas por cito-

cina, na capacidade de ligação de DNA do receptor de glicocorticóide foram encontradas em células mononucleares do sangue periférico de transfecção de pacienntes insensíveis a glicocorticóide, e células HepG2 com o gene receptor de glicocorticóide □ resultaram em uma redução significativa da capacidade de ligação de DNA do receptor de glicocorticóide □ (Leung et al., J Exp Med, 1997, 186, 1567-1574). Estudos de ligação de dexametasona demonstram que o receptor de glicocorticóide humano □ não altera a afinidade do receptor de glicocorticóide □ para ligantes hormonais, mas ao invés sua capacidade para ligar ao GRE (Bamberger et al., J Clin Invest, 1995, 95, 2435-2441). Tomados juntos, estes resultados ilustram que o receptor de glicocorticóide β, através de competição com o receptor de glicocorticóide α para sítios alvo de GRE, pode funcionar como um inibidor endógeno fisiologicamente e patofisiologicamente relevante da ação de glicocorticóides.

No fígado, agonistas de glicocorticóides aumentam a produção de glicose hepática ativando o receptor de glicocorticóide, o qual subseqüentemente leva a aumento da expressão das enzimas gliconeogênicas fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) e glicose-6-fosfatase. Através da gliconeogênese, forma-se glicose através de não-precursores de hexose, tais como lactato, piruvato e alanina (Link, Curr Opin Investig Drugs, 2003, 4, 421-429). Antagonistas de receptores de glicocorticóides esteróides tais como RU 486 têm sido testados em modelos de diabetes em roedores. Camundongos deficientes no gene receptor de leptina, denominados camundongos db/db, são geneticamente obesos, diabéticos e hiperinsulinêmicos. O tratamento de camundongos hiperglicêmicos db/db com RU 486 reduziu os níveis de glicose sangüínea por aproximadamente 49%, sem afetar os níveis de insulina plasmática. Adicionalmente, tratamento com RU 486 reduziu a expressão de genes responsivos a receptor de glicocorticóides PEPCK, glicose-6-fosfatase, transportador de glicose tipo 2 e tirosina aminotransferase em camundongos db/db comparados com animais não tratados (Friedman et al., J Biol Chem, 1997, 272, 31475-31481). RU 486 também melhora o diabetes no modelo de camundongo ob/ob de diabetes, obesidade e hiperinsulinemia, através de uma redução nos níveis de insulina sérica

e de glicose sangüínea (Gettys et al., Int J Obes Relat Metab Disord, 1997, 21, 865-873).

Como o aumento da gluconeogênese é considerado a fonte principal de aumento da produção de glicose no diabetes, têm sido investigados uma série de alvos terapêuticos para a inibição da produção de glicose hepática. Devido à capacidade de antagonists do receptor de glicocorticóide para melhorar o diabetes em modelos animais, os compostos referidos estão entre as terapias potenciais sendo exploradas. No entanto, há efeitos sistêmicos prejudiciais de antagonistas de receptores de glicocorticóides, incluindo ativação do eixo HPA (Link, Curr Opin Investig Drugs, 2003, 4, 421-429). O aumento da atividade do eixo HPA está associado com supressão de ação inflamatória imuno-relacionada, a qual pode aumentar a suscetibilidade a agentes infecciosos e neoplasmas. Condições associadas com supressão de inflamação imuno-mediada através de defeitos no eixo HPA, ou seu tecidos alvo, incluem síndrome de Cushing, stress crônico, alcoolismo crônico e depressão melancólica (Chrousos, N Engl J Med, 1995, 332, 1351-1362). Portanto, é de gande valor desenvolver antagonistas de receptores de glicocorticóides hepato-específicos. Antagonistas de receptores de glicocorticóides esteróides foram conjugados a ácidos biliares para o fim de direcionamento destes para o fígado (Apelqvist et al., 2000). Atualmente, não há agentes terapêuticos conhecidos que tenham por alvo o receptor de glicocorticóide sem efeitos periféricos indesejáveis (Link, Curr Opin Investig Drugs, 2003, 4, 421-429). Conseqüentemente, permanece uma necessidade sentida há muito tempo por agentes capazes de inibir de modo eficaz receptor de glicocorticóide hepático.

Definições

"Receptor de glicocorticóide" é o produto genético ou proteína cuja expressão deve ser modulada por administração de um composto antisentido curto. Receptor de glicocorticóide é geralmente referido como GCCR.

"Ácido nucléico GCCR" significa qualquer ácido nucléico codificando GCCR. Por exemplo, em determinadas modalidades, um ácido nu-

cléico GCCR inclui, sem limitação, uma seqüência de DNA codificando GCCR, uma seqüência de RNA transcrita de DNA codificando GCCR, e uma seqüência de RNAm codificando GCCR. "RNAm GCCR" significa um RNAm codificando GCCR.

Indicações Terapêuticas

Tecnologia anti-sentido é um meio eficaz para reduzir a expressão de produtos genéticos específicos e portanto é útila em uma série de aplicações terapêuticas, diagnósticas e de pesquisa para a modulação da expressão de receptores de glicocorticóide. Além disso, em determinadas modalidades, o fígado é um dos tecidos nos quais são encontradas as maiores concentrações de oligonucleotídeos anti-sentido depois da administração (Geary et al., *Curr. Opin. Investig. Drugs,* 2001, *2*, 562-573). Portanto, em semelhantes modalidades, tecnologia anti-sentido representa um método atraente para a inibição fígado-específica de receptores de glicocorticóides.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico codificando receptor de glicocorticóides são preferencialmente distribuídos para o fígado. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm aumentada potência no fígado quando comparados com um composto precursor mais longo. Em algumas modalidades, RNA-alvo é predominantemente expressado no fígado.

Para terapêuticos, um sujeito, suspeito de ter uma doença ou distúrbio o qual pode ser tratado modulando a expressão de GCCR é tratado administrando um ou mais composto anti-sentido curto. Em um exemplo não-limitante, os métodos compreendem a etapa de administrar a um animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto anti-sentido curto. Alguns compostos anti-sentido curtos inibem a atividade de GCCR e/ ou inibem a expressão de GCCR. Em algumas modalidades, a atividade ou expressão de GCCR em um sujeito é inibida por no mínimo 10%, por no mínimo 20%, por no mínimo 25%, por no mínimo 30%, por no mínimo 40%, por no mínimo 50%, por no mínimo 60%, por no mínimo 70%, por no mínimo 75%, por no mínimo 80%, por no mínimo 85%, por no mínimo 90%, por no mínimo 95%, por no mínimo 98%, por no mínimo 99%, ou por 100%. Em

algumas modalidades, a atividade ou expressão de GCCR em um sujeito é inibida por no mínimo 30%. Em algumas modalidades, a atividade ou expressão de GCCR em um sujeito é inibida por no mínimo 50% ou mais.

A redução da expressão de GCCR pode ser medida, por exemplo, no sangue, plasma, soro, tecido adiposo, fígado ou qualquer outro fluido corporal, tecido ou órgão do animal. Em algumas modalidades, células contidas dentro dos referidos fluidos, tecidos ou órgãos sendo analisados compreendem ácidos nucléicos codificando GCCR e/ou contêm a própria proteína GCCR.

Alguns farmacêuticos e outras composições compreendendo compostos anti-sentido curtos também são proporcionados. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são utilizados em composições farmacêuticas adicionando às mesmas uma quantidade eficaz de um composto a um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável adequado.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico GCCR têm qualquer uma ou mais propriedades ou características dos compostos anti-sentido curtos descritos de modo geral aqui, neste requerimento de patente. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico GCCR têm um motivo (asa - gap desóxi - asa) selecionado entre 1-12-1, 1-1-10-2, 2-10-1-1, 3-10-3, 2-10-3, 2-10-2, 1-10-1,1-10-2, 3-8-3, 2-8-2, 1-8-1, 3-6-3 ou 1-6-1. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico GCCR têm um motivo (asa - gap desóxi - asa) selecionado entre 1-10-1, 2-10-2, 3-10-3, e 1-9-2. . Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico GCCR têm um motivo (asa - gap desóxi - asa) selecionado entre 3-10-3, 2-10-3, 2-10-2, 1-10-1,1-10-2, 2-8-2, 1-8-1, 3-6-3 ou 1-6-1, mais preferencialmente 2-10-2 e 2-8-2.

Em algumas modalidades, são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, métodos para tratar um indivíduo administrando um ou mais composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto referido. São adicionalmente proporcionados métodos para tratar um sujeito tendo uma

doença ou condições associadas com atividade de GCCR administrando um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR. Além de diabetes, particularmente diabetes Tipo 2, doenças e condições associadas com GCCR incluem mas não estão limitadas à, obesidade, síndrome Metabólica X, Síndrome de Cushing, doença de Addison, doenças inflamatórias tal como asma, rinite e artrite, alergia, doença auto-imune, imunodeficiência, anorexia, caquexia, perda óssea ou fragilidade óssea, e cura de ferimento. Síndrome metabólica, síndrome metabólica X ou simplesmente Síndrome X se refere a um conjunto de fatores de risco que incluem obesidade, dislipidemia, particularmente triglicerídeos sangüíneos elevados, intolerância à glicose, açúcar sangüíneo elevado e pressão sangüínea elevada. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para GCCR são usados para melhora de hiperglicemia induzida por terapia com esteróide sistêmica. Além disso, tecnologia anti-sentido proporciona um meio para inibir a expressão da isoforma β de receptores de glicocorticóides, que se demonstrou ser suprexpressada em pacientes refratários a tratamento com glicocorticóides.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico codificando GCGR, e os quais modulam a expressão de receptor de glicocorticóide. Também são proporcionados produtos farmacêuticos e outras composições compreendendo os compostos da invenção. São adicionalmente proporcionados métodos para triagem de moduladores de receptor de glicocorticóide e métodos para modular a expressão de receptor de glicocorticóide em células, tecidos ou animais compreendendo contactar as células, tecidos ou animais referidos com um ou mais dos compostos ou composições da invenção. Métodos para tratar um animal, particularmente um ser humano, suspeito de ter ou ser propenso a uma doença ou condição associada com expressão de receptor de glicocorticóide também são determinados aqui, neste requerimento de patente. Os métodos referidos compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de um ou mais dos compostos ou composições da invenção à pessoa que necessite de tratamento.

Alguns Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para um Ácido Nucléico GCCR

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são dirigidos para um ácido nucléico GCCR tendo a seqüência de nucleotídeos 1 a 106000 do GENBANK® de Acesso No. AC012634, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 8 é no mínimo 90% complementar à SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 8 é no mínimo 95% complementar à SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 8 é 100% complementar à SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 8 inclui uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre a seqüências de nucleotídeos determinada nas Tabelas 10 e 11.

A seqüência de nucleotídeos determinada em cada NO de SEQ ID nas Tabelas 10 e 11 é independente de qualquer modificação para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Deste modo, compostos anti-sentido curtos definidos por um NO de SEQ ID podem compreender, independentemente, uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Compostos anti-sentido curtos descritos pelo Número Isis (Nº ISIS) indicam uma combinação de seqüência de nucleobases e uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR compreendem um motivo de gápmero. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR compreende um motivo de gápmero 2-10-2.

As Tabelas 10 e 11 ilustram exemplos de compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 8. A Tabela 10 ilustra compostos anti-sentido curtos que são 100% complementares à SEQ ID NO: 8. A Tabela 11 ilustra compostos anti-sentido curtos que têm uma ou duas combinações

inadequadas com respeito à SEQ ID NO: 8. A coluna de título 'motivo de gápmero' indica o motivo asa-gap-asa de cada compostos anti-sentido curtos. O segmento de gap compreende 2'-desoxinucleotídeos e cada nucleotídeo de cada segmento de asa compreende um açúcar 2'-modificado. O açúcar 2'-modificado em particular também é indicado na coluna de 'motivo de gápmero'. Por exemplo, '2-10-2 MOE' significa um motivo de gápmero 2-10-2, onde um segmento de gap de dez 2'-desoxinucleotídeos é flanqueado por segmentos de asa de dois nucleotídeos, onde os nucleotídeos dos segmentos de asa são nucleotídeos 2'-MOE. Ligações internucleosídeos são fosforotioato. Os compostos anti-sentido curtos compreendem 5-metilcitidina ao invés de citosina não modificada, a menos que "citosina não modificada" seja listada na coluna de motivo de gápmero, caso no qual as citosinas indicadas são citosinas não modificadas. Por exemplo, "5-mC em gap somente" indica que o segmento de gap tem 5-metilcitosinas, ao passo que os segmentos de asa têm citosinas não modificadas.

Tabela 10: Compostos Anti-sentido Curtos dirigidos para SEQ ID NO: 8

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
371644	88142	88155	TTTGGGAGGTGGTC	2-10-2 MOE	413
371645	88156	88169	CACACCAGGCAGAG	2-10-2 MOE	414
371649	88212	88225	CTTTACAGCTTCCA	2-10-2 MOE	415
371651	88242	88255	CACTACCTTCCACT	2-10-2 MOE	416
371652	88248	88261	AACACACACTACCT	2-10-2 MOE	417
371653	88256	88269	CTCTTCAAAACACA	2-10-2 MOE	418
371665	92037	92050	GTAATTGTGCTGTC	2-10-2 MOE	419
371669	92086	92099	TTTTTCTTCGAATT	2-10-2 MOE	420
371671	92114	92127	CATTTTCGATAGCG	2-10-2 MOE	421
371673	92142	92155	ACCTTCCAGGTTCA	2-10-2 MOE	422

Tabela 11: Compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 8 e tendo 1 ou 2 combinações inadequadas

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
371638	2039	2052	ATAGGAAGCATAAA	2-10-2 MOE	423
371650	4949	4962	TCTTTTAAAGAAGA	2-10-2 MOE	424
371673	10187	10200	ACCTTCCAGGTTCA	2-10-2 MOE	422
371660	13465	13478	AAGGATATTTTAAA	2-10-2 MOE	425
371660	14428	14441	AAGGATATTTTAAA	2-10-2 MOE	425
371654	15486	15499	GAACAAAAATTAAA	2-10-2 MOE	427
371661	16638	16651	TTCCACAGATCTGT	2-10-2 MOE	428
371653	17892	17905	CTCTTCAAAACACA	2-10-2 MOE	418
371679	18444	18457	TTTATAAAGTAAAG	2-10-2 MOE	429
371645	19816	19829	CACACCAGGCAGAG	2-10-2 MOE	414
371638	21555	21568	ATAGGAAGCATAAA	2-10-2 MOE	423
371650	21775	21788	TCTTTTAAAGAAGA	2-10-2 MOE	424
371679	21902	21915	TTTATAAAGTAAAG	2-10-2 MOE	429
371655	22507	22520	TACTGTGAGAAATA	2-10-2 MOE	433
371655	22722	22735	TACTGTGAGAAATA	2-10-2 MOE	433
371672	25662	25675	TTCCAGCTTGAAGA	2-10-2 MOE	435
371678	25926	25939	GATCAGTTCTCATG	2-10-2 MOE	436
371655	26041	26054	TACTGTGAGAAATA	2-10-2 MOE	433
371638	29770	29783	ATAGGAAGCATAAA	2-10-2 MOE	423
371668	30551	30564	TTATCAATGATGCA	2-10-2 MOE	439
371670	40584	40597	GCATGCTGGACAGT	2-10-2 MOE	440
371654	43331	43344	GAACAAAAATTAAA	2-10-2 MOE	427
371650	46024	46037	TCTTTTAAAGAAGA	2-10-2 MOE	424
371659	50372	50385	TTGCACCTGAACTA	2-10-2 MOE	443
371634	50565	50578	CAGAATATATTTCT	2-10-2 MOE	444
371673	56942	56955	ACCTTCCAGGTTCA	2-10-2 MOE	422
371654	62372	62385	GAACAAAAATTAAA	2-10-2 MOE	427
371679	63537	63550	TTTATAAAGTAAAG	2-10-2 MOE	429
371654	64908	64921	GAACAAAAATTAAA	2-10-2 MOE	427

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
371661	65795	65808	TTCCACAGATCTGT	2-10-2 MOE	428
371645	70997	71010	CACACCAGGCAGAG	2-10-2 MOE	414
371661	77400	77413	TTCCACAGATCTGT	2-10-2 MOE	428
371663	82329	82342	ATAAGAGATTAAAA	2-10-2 MOE	450
371633	83426	83439	TCCCCCTTCTCATT	2-10-2 MOE	451
371662	85873	85886	GGGCATTGTTAAAA	2-10-2 MOE	452
371654	86476	86489	GAACAAAAATTAAA	2-10-2 MOE	427
371679	86516	86529	TTTATAAAGTAAAG	2-10-2 MOE	429
371641	88097	88110	AGAACTCACATCTG	2-10-2 MOE	455
371642	88111	88124	GAGCTGGACGGAGG	2-10-2 MOE	456
371646	88170	88183	AAGCTTCATCGGAG	2-10-2 MOE	457
371647	88184	88197	ATAATGGCATCCCG	2-10-2 MOE	458
371650	88226	88239	TCTTTTAAAGAAGA	2-10-2 MOE	424
371673	91493	91506	ACCTTCCAGGTTCA	2-10-2 MOE	422
371664	92030	92043	TGCTGTCCTATAAG	2-10-2 MOE	460
371666	92044	92057	CACAAAGGTAATTG	2-10-2 MOE	461
371667	92058	92071	ATCATTTCTTCCAG	2-10-2 MOE	462
371668	92072	92085	TTATCAATGATGCA	2-10-2 MOE	463
371670	92100	92113	GCATGCTGGACAGT	2-10-2 MOE	440
371672	92128	92141	TTCCAGCTTGAAGA	2-10-2 MOE	435
371674	92147	92160	CCATTACCTTCCAG	2-10-2 MOE	466
371637	92983	92996	GCATAAACAGGGTT	2-10-2 MOE	467
371654	93928	93941	GAACAAAAATTAAA	2-10-2 MOE	427
371641	99772	99785	AGAACTCACATCTG	2-10-2 MOE	455
371679	99883	99896	TTTATAAAGTAAAG	2-10-2 MOE	429
371660	99933	99946	AAGGATATTTTAAA	2-10-2 MOE	425
371635	105004	105017	TATGAAAGGAATGT	2-10-2 MOE	472
371654	105028	105041	GAACAAAAATTAAA	2-10-2 MOE	427
371676	106482	106495	TTCCTTAAGCTTCC	2-10-2 MOE	474
371650	107838	107851	TCTTTTAAAGAAGA	2-10-2 MOE	424
371673	110922	110935	ACCTTCCAGGTTCA	2-10-2 MOE	422
371673	111580	111593	ACCTTCCAGGTTCA	2-10-2 MOE	422

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
371634	114608	114621	CAGAATATATTTCT	2-10-2 MOE	444
371638	115040	115053	ATAGGAAGCATAAA	2-10-2 MOE	423
371660	116244	116257	AAGGATATTTTAAA	2-10-2 MOE	425
371663	116657	116670	ATAAGAGATTAAAA	2-10-2 MOE	450
371673	118068	118081	ACCTTCCAGGTTCA	2-10-2 MOE	422
371666	118834	118847	CACAAAGGTAATTG	2-10-2 MOE	461
371660	119858	119871	AAGGATATTTTAAA	2-10-2 MOE	425
371660	120210	120223	AAGGATATTTTAAA	2-10-2 MOE	425
371662	120876	120889	GGGCATTGTTAAAA	2-10-2 MOE	452
371655	124004	124017	TACTGTGAGAAATA	2-10-2 MOE	433
371656	124170	124183	GAACAGTTAAACAT	2-10-2 MOE	485

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 88142-88269 de SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 88142-88269 de SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 88142-88269 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 413, 414, 415, 416, 417, ou 418. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido dirigido para nucleotídeos 88142-88269 de SEQ ID NO: 8 é selecionado entre o Nº ISIS 371644, 371645, 371649, 371651, 371652, ou 371653.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 88142-88169 de SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 88142-88169 de SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 88142-88169 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 413 ou 414. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido dirigido para nucleotídeos 88142-88169 de SEQ ID NO: 8 é selecionado entre o Nº ISIS 371644 ou 371645.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 88242-88269 de SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 88242-88269 de SEQ ID NO:

8. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 88242-88269 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 416, 417, ou 418. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido dirigido para nucleotídeos 88242-88269 de SEQ ID NO: 8 é selecionado entre o Nº ISIS 371651, 371652, ou 371653.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 92037-92155 de SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 92037-92155 de SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 92037-92155 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 419, 420, 421, ou 422. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido dirigido para nucleotídeos 92037-92155 de SEQ ID NO: 8 é selecionado entre o Nº ISIS 371665, 371669, 371671, ou 171673.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 92114-92155 de SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 92114-92155 de SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 92114-92155 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 421 ou 422. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido dirigido para nucleotídeos 92114-92155 de SEQ ID NO: 8 é selecionado entre o Nº ISIS 371671 ou 171673.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm 8 a 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm 9 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, os compostos anti-sentido curtos referidos são oligonucleotídeos anti-sentido curtos.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR são gápmeros curtos. Em algumas modalidades, referidas, gápmeros curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR compreendem no mínimo uma modificação de alta afinidade em uma ou mais asas do composto. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR compreendem 1 a 3 modificações de alta afinidade em cada asa. Em algumas modalidades, referidas, os nucleosídeos ou nucleotídeos da asa compreendem uma modificação 2'. Em algumas modalidades, referidas, os monômeros da asa são BNA's. Em algumas modalidades, referidas, os monômeros da asa são selecionados entre α-L-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, β-D-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, Etilenoóxi (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, Aminoóxi (4'-CH_2-O-N(R)-2') BNA e Oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa compreendem um substituinte na posição 2' selecionada entre alila, amino, azido, tio, O-alila, O-C_1-C_{10} alquila, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-$O(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-$N(R_m)(R_n)$, e O-CH_2-C(=O)-$N(R_m)(R_n)$, onde cada R_m e R_n é, independentemente, H ou C_1-C_{10} alquila substituída ou não-substituída. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa são nucleotídeos 2'MOE.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR compreendem um gap entre a asa 5' e a asa 3'. Em algumas modalidades, o gap compreende cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, ou quatorze monômeros. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são desoxirribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são ribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, gap de modificações de gap (se houver) resultam em um composto anti-sentido que, quando ligado a seu ácido nucléico alvo, suporta clivagem por uma RNase, incluindo, mas não limitada a, RNase H.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm ligações monoméricas uniformes. Em algumas modalidades, referidas, estas ligações são todas ligações fosfo-

rotioato. Em algumas modalidades, as ligações são todas ligações fosfodiéster. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm espinhas dorsais mistas.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR têm 16 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR compreendem 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR compreendem 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR compreendem 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR compreendem 12 a 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para modular a expressão de GCCR. Em algumas modalidades, os métodos referidos compreendem uso de um ou mais composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR, em que o composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR é a partir de cerca de 8 a cerca de 16, pre-

ferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 monômeros (isto é, a partir de cerca de 8 a cerca de 16 monômeros ligados). Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconhecerá que isto compreende métodos para modular a expressão de GCCR usando um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 monômeros.

Em algumas modalidades, métodos para modular GCCR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR que tem 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCCR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR que tem 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCCR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR que tem 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCCR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR que tem 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCCR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR que tem 12 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCCR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR que tem 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCCR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR que tem 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCCR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR que tem 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCCR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR que tem 16 monômeros de extensão.

Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de GCCR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR compreendendo 9 a 15 monômeros. Em algu-

mas modalidades, métodos para modular a expressão de GCCR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR compreendendo 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de GCCR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR compreendendo 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de GCCR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR compreendendo 12 ou 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

7. Receptor de Glucagon (GCGR)

A manutenção de glicemia normal é um evento metabólico cuidadosamente regulado. Glucagon, o peptídeo de 29 aminoácidos responsável por manter níveis de glicose sangüínea no estado pós-absortivo, aumenta a liberação de glicose pelo fígado ativando a glicogenólise hepática, a gliconeogênese, estimulando a lipólise em tecido adiposo, e estimulando a secreção de insulina. Durante altos níveis de glicose sangüínea, a insulina reverte o reforço da glicogenólise e da gliconeogênese mediado por glucagon. Em pacientes com diabetes, ou a insulina é não está disponível ou não é totalmente eficaz. Enquanto o tratamento para diabetes tem enfocado tradicionalmente o aumento dos níveis de insulin, o antagonismo da função do glucagon tem sido considerado como uma terapia alternativa. Como o glucagon exerce seus efeitos fisiológicos por sinalização através do receptor de glucagon, o receptor de glucagon tem sido proposto como um alvo terapêutico potencial para diabetes (Madsen et al., Curr. Pharm. Des., 1999, 5, 683-691).

O receptor de glucagon pertence à superfamília de receptores ligados à proteína G tendo sete domínios de transmembrana. Também é um membro da subfamília menor de receptores homólogos os quais ligam peptídeos que são estruturalmente similares a glucagon. O gene codificando receptor de glucagon humano foi clonado em 1994 e análise da seqüência genômica revelou múltiplos íntrons e uma identidade de 82% com o gene receptor de glucagon de rato gene (Lok et al., Gene, 1994, 140, 203-209.;

MacNeila et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, 198, 328-334). A clonagem do gene receptor de glucagon de rato também levou à descrição de múltiplas variantes de junção alternativas (Maget et al., FEBS Lett., 1994, 351, 271-275). O gene receptor de glucagon humano está localizado no cromossoma 17q25 (Menzel et al., Genomics, 1994, 20, 327-328). Uma mutação com sentido de Gly para Ser no codon 40 no gene receptor de glucagon leva a uma afinidade 3 vezes menor por glucagon (Fujisawa et al., Diabetologia, 1995, 38, 983-985) e esta mutação foi ligada a vários estados de doença, incluindo diabetes melito não-insulino-dependente (Fujisawa et al., Diabetologia, 1995, 38, 983-985), hipertensão (Chambers e Morris, Nat. Genet., 1996, 12, 122), e adiposi central (Siani et al., Obes. Res., 2001, 9, 722-726).

Definições

"Receptor de glucagon" é o produto genético ou proteína cuja expressão deve ser modulada por administração de um composto anti-sentido curto. Receptor de glucagon é geralmente referido como GCGR mas também pode ser referido como GR, GGR, MGC138246, MGC93090.

"Ácido nucléico GCGR" significa qualquer ácido nucléico codificando GCGR. Por exemplo, em determinadas modalidades, um ácido nucléico GCGR inclui, sem limitação, uma seqüência GCGR codificando GCGR, uma seqüência de RNA transcrita de DNA codificando GCGR, e uma seqüência de RNAm codificando GCGR. "RNAm GCGR" significa um RNAm codificando uma proteína GCGR.

Indicações Terapêuticas

Tecnologia anti-sentido é um meio eficaz para reduzir a expressão de receptores de glucagon (GCGR) e se comprovou ser unicamente útil-la em uma série de aplicações terapêuticas, diagnósticas, e de pesquisa. Deste modo, em determinadas modalidades, a presente invenção proporciona compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico codificando receptor de glucagon, e os quais modulam a expressão de receptor de glucagon. Adicionalmente são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, compostos anti-sentido curtos capazes de inibir a expressão de

GCGR. Também são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, métodos para tratar um indivíduo compreendendo administrar uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR. Em algumas modalidades, como compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR inibem a expressão de GCGR, são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, métodos para tratar um sujeito tendo uma doença ou condição associada com atividade de GCGR administrando uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR. Por exemplo, são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, métodos para tratar um sujeito tendo elevada glicose sangüínea, hiperglicemia, pré-diabetes, diabetes, diabetes Tipo 2, síndrome metabólica, obesidade e/ou resistência à insulina.

Também são contempladas aqui, neste requerimento de patente, composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para GCGR e opcionalmente um veículo, diluente, reforçador ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis. Alguns compostos da invenção também podem ser usados na fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças e distúrbios relacionados com efeitos do glucagon mediados por GCGR.

Algumas modalidades da presente invenção incluem métodos para reduzir a expressão de GCGR em tecidos ou células compreendendo os tecidos ou células referidos com um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico codificando GCGR ou composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto semelhante. Em algumas modalidades, referidas, a invenção proporciona métodos para reduzir os níveis de glicose sangüínea, os níveis sangüíneos de triglicerídeo níveis, ou os níveis sangüíneos de colesterol em um sujeito compreendendo administrar ao sujeito um composto anti-sentido curto ou uma composição farmacêutica. Os níveis sangüíneos podem ser níveis plasmáticos ou níveis séricos. Também são contemplados métodos para melhorar a sensibilidade à insulina, métodos para aumentar os níveis de GLP-1 e métodos para inibir a produ-

ção de glicose hepática em um animal compreendendo administrar ao referido animal um oligonucleotídeo anti-sentido ou uma composição farmacêutica da invenção. Um aprimoramento na sensibilidade à insulina pode ser indicado por uma redução nos níveis de insulina circulante.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para tratar um sujeito tendo uma doença ou condição associada com atividade de glucagon através de GCGR compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de um composto anti-sentido curto ou uma composição farmacêutica. Em algumas modalidades, a doença ou condição referida pode ser uma doença ou condição metabólica. Em algumas modalidades, a doença ou condição metabólica é diabetes, hiperglicemia, hiperlipidemia, síndrome metabólica X, obesidade, hiperglucagonemia primária, deficiência de insulina, ou resistência à insulina. Em algumas modalidades, o diabetes é diabetes Tipo 2. Em algumas modalidades, a obesidade é induzida pela dieta. Em algumas modalidades, hiperlipidemia é associada com níveis sangüíneos de lipídeos elevados. Lipídeos incluem colesterol e triglicerídeos. Em uma modalidade, a condição é esteatose hepática. Em algumas modalidades, a esteatose é esteatohepatite ou esteatohepatite não-alcoólica.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para prevenir ou retardar o início de níveis elevados de glicose sangüínea em um animal bem como métodos para preservar a função de células beta em um animal usando os compostos oligoméricos delineados aqui, neste requerimento de patente.

Alguns compostos anti-sentido curtos dirigidos para GCGR podem ser usados para modular a expressão de GCGR em um sujeito que necessite dos mesmos, tal como um animal, incluindo, mas não limitado a, um ser humano. Em algumas modalidades, os métodos referidos compreendem a etapa de administrar ao referido animal uma quantidade eficaz de um composto anti-sentido curto que reduz a expressão de RNA GCGR. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos reduzem de modo eficaz os níveis ou expressão de RNA GCGR. Como a redução nos níveis de

RNAm GCGR pode levar a alteração nos produtos de expressão de proteína GCGR também, as alterações resultantes referidas também podem ser medidas. Alguns compostos anti-sentido que reduzem de modo eficaz os níveis ou função de RNA GCGR ou produtos de expressão de proteína são considerados um composto anti-sentido ativo. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos reduzem a expressão de GCGR causando uma redução de RNA por no mínimo 10%, por no mínimo 20%, por no mínimo 25%, por no mínimo 30%, por no mínimo 40%, por no mínimo 50%, por no mínimo 60%, por no mínimo 70%, por no mínimo 75%, por no mínimo 80%, por no mínimo 85%, por no mínimo 90%, por no mínimo 95%, por no mínimo 98%, por no mínimo 99%, ou por 100%.

São adicionalmente proporcionados métodos para triagem de moduladores de receptor de glucagon e métodos para modular a expressão de receptor de glucagon em células, tecidos ou animais compreendendo contactar as células, tecidos ou animais referidos com um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para GCGR ou com composições compreendendo os compostos referidos. Métodos para tratar um animal, particularmente um ser humano, suspeito de ter ou ser propenso a uma doença ou condição associada com expressão de receptor de glucagon também são determinados aqui, neste requerimento de patente. Alguns métodos semelhantes compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz de um ou mais dos compostos ou composições da invenção à pessoa que necessite de tratamento.

A redução da expressão de receptor de glucagon pode ser medida, por exemplo, no sangue, plasma, soro, tecido adiposo, fígado ou qualquer outro fluido corporal, tecido ou órgão do animal. Preferencialmente, as células contidas dentro dos fluidos, tecidos ou órgãos referidos sendo analisados contêm uma molécula de ácido nucléico codificando a proteína receptora de glucagon e/ou a própria proteína receptora de glucagon.

Composições farmacêuticas e outras composições compreendendo compostos anti-sentido curtos também são proporcionadas. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido

nucléico codificando GCGR são utilizados em composições farmacêuticas adicionando uma quantidade eficaz de um composto a um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável adequado.

Os compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico GCGR podem ter qualquer uma ou mais propriedades ou características dos compostos anti-sentido curtos descritos de modo geral aqui, neste requerimento de patente. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico GCGR têm um motivo (asa - gap desóxi - asa) selecionado entre 1-12-1, 1-1-10-2, 2-10-1-1, 3-10-3, 2-10-3, 2-10-2, 1-10-1,1-10-2, 3-8-3, 2-8-2, 1-8-1, 3-6-3 ou 1-6-1. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico GCGR têm um motivo (asa - gap desóxi - asa) selecionado entre 1-12-1, 2-10-2, 3-10-3, 3-8-3, 1-1-10-2.

Alguns Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para um Ácido Nucléico GCGR

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são dirigidos para um ácido nucléico GCGR tendo a seqüência do GENBANK® de Acesso No. NM_000160.1, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 9 é no mínimo 90% complementar à SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 9 é no mínimo 95% complementar à SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 9 é 100% complementar à SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 9 inclui uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre as seqüências de nucleotídeos determinada nas Tabelas 12 e 13.

As seqüências de nucleotídeos determinadas em cada NO de SEQ ID nas Tabelas 12 e 13 são independentes de qualquer modificação para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Deste modo, compostos anti-sentido curtos definidos por um NO de SEQ ID podem compreender, independentemente, uma ou mais modificações

para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Compostos anti-sentido curtos descrito pelo Númeo Isis (Nº ISIS) indicam uma combinação de seqüência de nucleobases e uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR compreendem um motivo de gápmero. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR compreende um motivo de gápmero 3-10-3. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR compreendem um motivo de gápmero. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR compreende um motivo de gápmero 3-8-3. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCCR compreendem um motivo de gápmero. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCCR compreende um motivo de gápmero 2-10-2.

As Tabelas 12 e 13 ilustram exemplos de compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 9. A Tabela 12 ilustra compostos anti-sentido curtos que são 100% complementares à SEQ ID NO: 9. A Tabela 13 ilustra compostos anti-sentido curtos quet êm uma ou duas combinações inadequadas com respeito à SEQ ID NO: 9. A coluna com o título 'motivo de gápmero' indica o motivo asa-gap-asa de cada compostos anti-sentido curtos. O segmento de gap compreende 2'-desoxinucleotídeos e cada nucleotídeo de cada segmento de asa compreende um açúcar 2'-modificado. O açúcar em 2'-modificado em particular também é indicado na coluna de 'motivo de gápmero'. Por exemplo, '2-10-2 MOE' significa um motivo de gápmero 2-10-2, onde um segmento de gap de dez 2'-desoxinucleotídeos é flanqueado por segmentos de asa de dois nucleotídeos, onde os nucleotídeos dos segmentos de asa são nucleotídeos 2'-MOE. Ligações internucleosídeos são fosforotioato. Os compostos anti-sentido curtos compreendem 5-metilcitidina ao invés de citosina não modificada, a menos que "citosina não modificada"

seja listada na coluna de motivo de gápmero, em cujo caso as citosinas indicadas são citosinas não modificadas. Por exemplo, "5-mC em gap somente" indica que o segmento de gap tem 5-metilcitosinas, ao passo que os segmentos de asa têm citosinas não modificadas.

Tabela 12: Compostos Anti-sentido Curtos dirigidos para SEQ ID NO: 9

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
338463	378	393	TAGAGCTTC-CACTTCT	3-10-3 MOE	486
338534	378	391	GAGCTTCCACTTCT	3-8-3 MOE	487
327130	499	512	TGTTGGCCGTGGTA	3-8-3 MOE	488
327131	500	513	ATGTTGGCCGTGGT	3-8-3 MOE	489
327132	501	514	GATGTTGGCCGTGG	3-8-3 MOE	490
327133	502	515	AGATGTTGGCCGTG	3-8-3 MOE	491
327134	503	516	GAGATGTTGGCCGT	3-8-3 MOE	492
327135	504	517	GGA-GATGTTGGCCG	3-8-3 MOE	493
327136	505	518	AGGAGATGTTGGCC	3-8-3 MOE	494
327137	506	519	CAGGAGATGTTGGC	3-8-3 MOE	495
327138	507	520	GCAGGAGATGTTGG	3-8-3 MOE	496
327139	508	521	GGCAGGAGATGTTG	3-8-3 MOE	497
327140	531	544	GTGGTGCCAAGG-CA	3-8-3 MOE	498
327141	532	545	TGTGGTGCCAAGGC	3-8-3 MOE	499
327142	533	546	TTGTGGTGCCAAGG	3-8-3 MOE	500
327143	534	547	TTTGTGGTGCCAAG	3-8-3 MOE	501
327144	535	548	CTTTGTGGTGCCAA	3-8-3 MOE	502
327145	536	549	ACTTTGTGGTGCCA	3-8-3 MOE	503
327146	537	550	CACTTTGTGGTGCC	3-8-3 MOE	504
327147	538	551	GCACTTTGTGGTGC	3-8-3 MOE	505
327148	539	552	TGCACTTTGTGGTG	3-8-3 MOE	506
327149	540	553	TTGCACTTTGTGGT	3-8-3 MOE	507
327150	545	558	CGGTGTTGCACTTT	3-8-3 MOE	508
327151	546	559	GCGGTGTTGCACTT	3-8-3 MOE	509

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
327152	547	560	AGCGGTGTTGCACT	3-8-3 MOE	510
327153	548	561	AAGCGGTGTTGCAC	3-8-3 MOE	511
327154	549	562	GAAGCGGTGTTGCA	3-8-3 MOE	512
327155	550	563	CGAAGCGGTGTTGC	3-8-3 MOE	513
327156	551	564	ACGAAGCGGTGTTG	3-8-3 MOE	514
327157	552	565	CACGAAGCGGTGTT	3-8-3 MOE	515
327158	553	566	ACACGAAGCGGTGT	3-8-3 MOE	516
327159	554	567	AACACGAAGCGGTG	3-8-3 MOE	517
345897	684	697	GCTGCTGTACATCT	2-10-2 MOE	518
327160	684	697	GCTGCTGTACATCT	3-8-3 MOE	518
327161	685	698	AGCTGCTGTACATC	3-8-3 MOE	520
327162	686	699	AAGCTGCTGTACAT	3-8-3 MOE	521
327163	687	700	GAAGCTGCTGTACA	3-8-3 MOE	522
327164	688	701	GGAAGCTGCTGTAC	3-8-3 MOE	523
327165	689	702	TGGAAGCTGCTGTA	3-8-3 MOE	524
327166	690	703	CTGGAAGCTGCTGT	3-8-3 MOE	525
327167	691	704	CCTGGAAGCTGCTG	3-8-3 MOE	526
327168	692	705	ACCTGGAAGCTGCT	3-8-3 MOE	527
327169	693	706	CACCTGGAAGCTGC	3-8-3 MOE	528
327170	694	707	TCACCTGGAAGCTG	3-8-3 MOE	529
327171	695	708	ATCACCTGGAAGCT	3-8-3 MOE	530
327172	696	709	CATCACCTGGAAGC	3-8-3 MOE	531
327173	697	710	ACATCACCTGGAAG	3-8-3 MOE	532
327174	698	711	TACATCACCTGGAA	3-8-3 MOE	533
327175	699	712	GTACATCACCTGGA	3-8-3 MOE	534
327176	700	713	TGTACATCACCTGG	3-8-3 MOE	535
327177	701	714	GTGTACATCACCTG	3-8-3 MOE	536
327178	869	882	TAGCGGGTCCTGAG	3-8-3 MOE	537
327179	870	883	GTAGCGGGTCCTGA	3-8-3 MOE	538
327180	871	884	TGTAGCGGGTCCTG	3-8-3 MOE	539
327181	872	885	CTGTAGCGGGTCCT	3-8-3 MOE	540

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
327182	873	886	GCTG-TAGCGGGTCC	3-8-3 MOE	541
327183	874	887	GGCTG-TAGCGGGTC	3-8-3 MOE	542
327184	875	888	TGGCTGTAGCGGGT	3-8-3 MOE	543
327185	876	889	CTGGCTG-TAGCGGG	3-8-3 MOE	544
327186	877	890	TCTGGCTGTAGCGG	3-8-3 MOE	545
327187	878	891	TTCTGGCTGTAGCG	3-8-3 MOE	546
327188	955	968	TGAA-CACCGCGGCC	3-8-3 MOE	547
327189	956	969	ATGAACACCGCGGC	3-8-3 MOE	548
327190	957	970	CATGAACACCGCGG	3-8-3 MOE	549
327191	958	971	GCATGAACACCGCG	3-8-3 MOE	550
327192	959	972	TGCATGAACACCGC	3-8-3 MOE	551
327193	960	973	TTGCATGAACACCG	3-8-3 MOE	552
327194	961	974	ATTGCATGAACACC	3-8-3 MOE	553
327195	962	975	TATTGCATGAACAC	3-8-3 MOE	554
327196	963	976	ATATTGCATGAACA	3-8-3 MOE	555
327197	964	977	CATATTGCATGAAC	3-8-3 MOE	556
327198	1019	1032	AGGTTGTGCAGGTA	3-8-3 MOE	557
327199	1020	1033	CAGGTTGTGCAGGT	3-8-3 MOE	558
327200	1021	1034	GCAGGTTGTG-CAGG	3-8-3 MOE	559
327201	1022	1035	AGCAGGTTGTGCAG	3-8-3 MOE	560
327202	1023	1036	CAGCAGGTTGTGCA	3-8-3 MOE	561
327203	1024	1037	CCAGCAGGTTGTGC	3-8-3 MOE	562
327204	1025	1038	CCCAGCAGGTTGTG	3-8-3 MOE	563
327205	1026	1039	GCCCAGCAGGTTGT	3-8-3 MOE	564
327206	1027	1040	GGCCCAG-CAGGTTG	3-8-3 MOE	565
327207	1028	1041	AGGCCCAGCAGGTT	3-8-3 MOE	566
338491	1160	1175	TGT-CATTGCTGGTCCA	3-10-3 MOE	567

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
338562	1160	1173	TCATTGCTGGTCCA	3-8-3 MOE	568
338498	1307	1322	TGGCCAGCCGGA-ACTT	3-10-3 MOE	569
338569	1307	1320	GCCAGCCGGAACTT	3-8-3 MOE	570
338499	1329	1344	GGGATGAGGGT-CAGCG	3-10-3 MOE	571
338570	1329	1342	GATGAGGGT-CAGCG	3-8-3 MOE	572
385067	1364	1377	AAGGCAAAGACCAC	3-8-3 MOE	573
338573	1401	1414	GGAGCG-CAGGGTGC	3-8-3 MOE	574
338580	1487	1500	TGCACCTCCTTGTT	3-8-3 MOE	575

Tabela 13: Compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 1 e tendo 1 ou 2 combinações inadequadas

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
338577	158	171	CAGCAGACCCTGGA	3-8-3 MOE	576
338458	237	252	ACATCTGGCAGAGGTT	3-10-3 MOE	577
338529	237	250	ATCTGGCAGAGGTT	3-8-3 MOE	578
338466	318	333	CAGGCCAGCAGGAGTA	3-10-3 MOE	579
338537	318	331	GGCCAGCAGGAGTA	3-8-3 MOE	580
338533	364	377	CAAACAAAAAGTCC	3-8-3 MOE	582
338462	364	379	CTCAAACAAAAAGTCC	3-10-3 MOE	581
338535	397	410	GGTGACATTGGTCA	3-8-3 MOE	584
338464	397	412	GTGGTGACATTGGTCA	3-10-3 MOE	583
338466	470	485	CAGGCCAGCAGGAGTA	3-10-3 MOE	579
338537	470	483	GGCCAGCAGGAGTA	3-8-3 MOE	580
385048	497	510	TTGGCAGTGGTGTT	3-8-3 MOE	587
385049	500	513	ATGTTGGCAGTGGT	3-8-3 MOE	588
338467	503	518	AGGAAATGTTGGCAGT	3-10-3 MOE	589
338538	503	516	GAAATGTTGGCAGT	3-8-3 MOE	590
385050	506	519	CAGGAAATGTTGGC	3-8-3 MOE	591
385051	509	522	GGGCAGGAAATGTT	3-8-3 MOE	592

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
385052	523	536	AAGGTAGGTACCAG	3-8-3 MOE	593
385053	526	539	ACCAAGGTAGGTAC	3-8-3 MOE	594
385056	535	548	CTTTGTGGCACCAA	3-8-3 MOE	595
385057	538	551	GCACTTTGTGGCAC	3-8-3 MOE	596
338539	539	552	TGCACTTTGTGGCA	3-8-3 MOE	597
385058	541	554	GCTGCACTTTGTGG	3-8-3 MOE	598
385059	544	557	GGTGCTGCACTTTG	3-8-3 MOE	599
385060	547	560	GGCGGTGCTGCACT	3-8-3 MOE	600
385063	556	569	TGAACACTAGGCGG	3-8-3 MOE	601
385064	559	572	TCTTGAACACTAGG	3-8-3 MOE	602
338469	561	576	CACCTCTTGAACACTA	3-10-3 MOE	603
338540	561	574	CCTCTTGAACACTA	3-8-3 MOE	604
385065	562	575	ACCTCTTGAACACT	3-8-3 MOE	605
385066	565	578	CACACCTCTTGAAC	3-8-3 MOE	606
338541	590	603	CCTCGAACCCACTG	3-8-3 MOE	607
338473	658	673	CTTCTGGACCTCGATC	3-10-3 MOE	608
338544	658	671	TCTGGACCTCGATC	3-8-3 MOE	609
338474	681	696	CTGCTATACATCTTGG	3-10-3 MOE	610
338545	681	694	GCTATACATCTTGG	3-8-3 MOE	611
338475	703	718	CACGGTGTACATCACC	3-10-3 MOE	612
338546	703	716	CGGTGTACATCACC	3-8-3 MOE	613
338547	718	731	ACAGACTGTAGCCC	3-8-3 MOE	615
338476	718	733	GGACAGACTGTAGCCC	3-10-3 MOE	614
338550	889	902	CATCGCCAATCTTC	3-8-3 MOE	617
338479	889	904	GTCATCGCCAATCTTC	3-10-3 MOE	616
338551	899	912	ACACTGAGGTCATC	3-8-3 MOE	619
338480	899	914	TCACACTGAGGTCATC	3-10-3 MOE	618
338552	924	937	CGCCCCGTCACTGA	3-8-3 MOE	620
338555	992	1005	AGCAACCAGCAATA	3-8-3 MOE	622
338484	992	1007	CCAGCAACCAGCAATA	3-10-3 MOE	621
338485	1018	1033	CAGGCTGTACAGGTAC	3-10-3 MOE	623
338556	1018	1031	GGCTGTACAGGTAC	3-8-3 MOE	624

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
338558	1051	1064	AGCTCCTCTCAGAG	3-8-3 MOE	626
338487	1051	1066	GAAGCTCCTCTCAGAG	3-10-3 MOE	625
338559	1079	1092	CAGCCAATGCCCAG	3-8-3 MOE	628
338488	1079	1094	CCCAGCCAATGCCCAG	3-10-3 MOE	627
338560	1131	1144	AAACAGACACTTGA	3-8-3 MOE	630
338489	1131	1146	TCAAACAGACACTTGA	3-10-3 MOE	629
338490	1145	1160	AGCACTGAACATTCTC	3-10-3 MOE	631
338561	1145	1158	CACTGAACATTCTC	3-8-3 MOE	632
338563	1181	1194	ATCCACCAGAATCC	3-8-3 MOE	634
338492	1181	1196	GGATCCACCAGAATCC	3-10-3 MOE	633
338564	1216	1229	TGATCAGTAAGGCC	3-8-3 MOE	635
338565	1232	1245	ACAAAGATGAAAAA	3-8-3 MOE	637
338494	1232	1247	GGACAAAGATGAAAAA	3-10-3 MOE	636
338566	1267	1280	CACGCAGCTTGGCC	3-8-3 MOE	639
338495	1267	1282	GGCACGCAGCTTGGCC	3-10-3 MOE	638
338571	1344	1357	GACCCCCAGCAGAG	3-8-3 MOE	641
338500	1344	1359	TGGACCCCCAGCAGAG	3-10-3 MOE	640
385068	1366	1379	CAAAGGCAAAGACC	3-8-3 MOE	642
385069	1369	1382	TCACAAAGGCAAAG	3-8-3 MOE	643
385070	1372	1385	CAGTCACAAAGGCA	3-8-3 MOE	644
385071	1375	1388	CGTCAGTCACAAAG	3-8-3 MOE	645
385072	1378	1391	GCTCGTCAGTCACA	3-8-3 MOE	646
385073	1381	1394	CATGCTCGTCAGTC	3-8-3 MOE	647
386608	1384	1397	GGGCATGCTCGTCA	1-12-1 MOE	648
386593	1384	1397	GGGCATGCTCGTCA	2-10-2 MOE	648
396146	1384	1397	GGGCATGCTCGTCA	2-10-2 MOE	648
338572	1384	1397	GGGCATGCTCGTCA	3-8-3 MOE	648
396149	1384	1397	GGGCATGCTCGTCA	1-1-10-2 2'-(butilacetamido)-palmitamida/OMe/OMe	648

Nº ISIS	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
386627	1384	1397	GGGCATGCTCGTCA	2-10-2 Metile-noóxi BNA	648
386610	1387	1400	CTTGGGCATGCTCG	1-12-1 MOE	654
386595	1387	1400	CTTGGGCATGCTCG	2-10-2 MOE	654
385074	1387	1400	CTTGGGCATGCTCG	3-8-3 MOE	654
385075	1390	1403	TGCCTTGGGCATGC	3-8-3 MOE	657
385076	1393	1406	GGGTGCCTTGGGCA	3-8-3 MOE	648
385077	1396	1409	GCAGGGTGCCTTGG	3-8-3 MOE	659
385078	1399	1412	AGCGCAGGGTGCCT	3-8-3 MOE	660
338502	1401	1416	GTGGAGCG-CAGGGTGC	3-10-3 MOE	661
385079	1402	1415	TGGAGCGCAGGGTG	3-8-3 MOE	662
385080	1405	1418	TGGTGGAGCGCAGG	3-8-3 MOE	663
385081	1408	1421	GCTTGGTGGAGCGC	3-8-3 MOE	664
385082	1411	1424	AGAGCTTGGTGGAG	3-8-3 MOE	665
338503	1412	1427	AAAAGAGCTTGGTGGA	3-10-3 MOE	666
338574	1412	1425	AAGAGCTTGGTGGA	3-8-3 MOE	667
385083	1414	1427	AAAAGAGCTTGGTG	3-8-3 MOE	668
385084	1417	1430	CAAAAAAGAGCTTG	3-8-3 MOE	669
338504	1434	1449	AAGGAGCTGAGGAACA	3-10-3 MOE	670
338575	1434	1447	GGAGCTGAGGAACA	3-8-3 MOE	671
327167	1441	1454	CCTGGAAGCTGCTG	3-8-3 MOE	526
338576	1445	1458	AGACCCTGGAAGGA	3-8-3 MOE	673
338505	1445	1460	GCAGACCCTGGAAGGA	3-10-3 MOE	672
338506	1449	1464	ACCAGCAGACCCTGGA	3-10-3 MOE	674
338577	1449	1462	CAGCAGACCCTGGA	3-8-3 MOE	576
338507	1464	1479	CAGTAGAGAACAGCCA	3-10-3 MOE	676
338578	1464	1477	GTAGAGAACAGCCA	3-8-3 MOE	677
338508	1475	1490	TGTTGAGGAAACAGTA	3-10-3 MOE	678
338579	1475	1488	TTGAGGAAACAGTA	3-8-3 MOE	679
338509	1487	1502	CCTGCACCTCCTTGTT	3-10-3 MOE	680
338580	1610	1623	TGCACCTCCTTGTT	3-8-3 MOE	575

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 378-391 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 378-391 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 378-391 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 486 ou 487. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 378-391 de SEQ ID NO: 9 é selecionado entre o No. Isis 338463 ou 338534.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 499-521 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 499-521 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 499-521 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, ou 497. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 499-521 de SEQ ID NO: 9 é selecionado entre o No. Isis 327130, 327131, 327132, 327133, 327134, 327135, 327136, 327137, 327138, ou 327139.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 531-553 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 531-553 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 531-553 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, ou 507. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 531-553 de SEQ ID NO: 9 é selecionado entre o No. Isis 327140, 327141, 327142, 327143, 327144, 327145, 327146, 327147, 327148, ou 327149.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 545-567 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 545-567 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleo-

tídeos 545-567 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, ou 517. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 545-567 de SEQ ID NO: 9 é selecionado entre o No. Isis 327150, 327151, 327152, 327153, 327154, 327155, 327156, 327157, 327158, ou 327159.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 531-567 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 531-567 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 531-567 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, ou 517. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 531-567 de SEQ ID NO: 9 é selecionado entre o No. Isis 327140, 327141, 327142, 327143, 327144, 327145, 327146, 327147, 327148, 327149, 327150, 327151, 327152, 327153, 327154, 327155, 327156, 327157, 327158, ou 327159.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 684-714 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 684-714 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 684-714 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 518, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, ou 536. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 684-714 de SEQ ID NO: 9 é selecionado entre o No. Isis 345897, 327160, 327161, 327162, 327163, 327164, 327165, 327166, 327167, 327168, 327169, 327170, 327171, 327172, 327173, 327174, 327175, 327176, ou 327177.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 869-891 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 869-891 de SEQ ID NO: 9. Em algumas

modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 869-891 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, ou 546. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 869-891 de SEQ ID NO: 9 é selecionado entre o No. Isis 327178, 327179, 327180, 327181, 327182, 327183, 327184, 327185, 327186, ou 327187.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 955-977 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 955-977 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 955-977 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, ou 556. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 955-977 de SEQ ID NO: 9 é selecionado entre o No. Isis 327188, 327189, 327190, 327191, 327192, 327193, 327194, 327195, 327196, ou 327197.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1019-1041 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1019-1041 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1019-1041 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, ou 566. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1019-1041 de SEQ ID NO: 9 é selecionado entre o No. Isis 327198, 327199, 327200, 327201, 327202, 327203, 327204, 327205, 327206, ou 327207.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1160-1175 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1160-1175 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1160-1175 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada

entre SEQ ID NO 567 ou 568. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1160-1175 de SEQ ID NO: 9 é selecionado entre o No. Isis 338491 ou 338562.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1307-1377 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1307-1377 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1307-1377 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 569, 570, 571, 572, ou 573. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1307-1377 de SEQ ID NO: 9 é selecionado entre o No. Isis 338498, 338569, 338499, 338570, ou 385067.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1307-1414 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1307-1414 de SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1307-1414 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 569, 570, 571, 572, 573, ou 574. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1307-1414 de SEQ ID NO: 9 é selecionado entre o No. Isis 338498, 338569, 338499, 338570, 385067, ou 338573.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR têm 8 a 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR têm 9 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR têm 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, os compostos anti-sentido curtos referidos são oligonucleotídeos anti-sentido curtos.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR são gápmeros curtos. Em algumas mo-

dalidades, referidas, gápmeros curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR compreendem no mínimo uma modificação de alta afinidade em uma ou mais asas do composto. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR compreendem 1 a 3 modificações de alta afinidade em cada asa. Em algumas modalidades, referidas, os nucleosídeos ou nucleotídeos da asa compreendem uma modificação 2'. Em algumas modalidades, referidas, os monômeros da asa are BNA's. Em algumas modalidades, referidas, os monômeros da asa são selecionados entre α-L-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, β-D-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, Etilenoóxi (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, Aminoóxi (4'-CH_2-O-N(R)-2') BNA e Oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa compreendem um substituinte na posição 2' selecionada entre alila, amino, azido, tio, O-alila, O-C_1-C_{10} alquila, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-$O(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-N(R_m)(R_n), e O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n), onde cada R_m e R_n é, independentemente, H ou C_1-C_{10} alquila substituída ou não-substituída. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa são nucleotídeos 2'MOE.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR compreendem um gap entre a asa 5' e a asa 3'. Em algumas modalidades, o gap compreende cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, ou quatorze monômeros. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são desoxirribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são ribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, gap de modificações de gap (se houver) resultam em um composto anti-sentido que, quando ligado a seu ácido nucléico alvo, suporta clivagem por uma RNase, incluindo, mas não limitada a, RNase H.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR têm ligações monoméricas uniformes. Em algumas modalidades, referidas, estas ligações são todas ligações fosforotioato. Em algumas modalidades, as ligações são todas ligações fosfodiéster. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para

um ácido nucléico GCGR têm espinhas dorsais mistas.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR têm 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR têm 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR têm 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR têm 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR têm monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR têm 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR têm 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR têm 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR têm 16 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR compreendem 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR compreendem 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR compreendem 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR compreendem 12 a 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para modular a expressão de GCGR. Em algumas modalidades, os métodos referidos compreendem uso de um ou mais composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR, em que o composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR é a partir de cerca de 8 a cerca de 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 monômeros (isto é, a partir de cerca de 8 a cerca de 16 monôme-

ros ligados). Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconhecerá que isto compreende métodos para modular a expressão de GCGR usando um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 monômeros.

Em algumas modalidades, métodos para modular GCGR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR que tem 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCGR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR que tem 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCGR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR que tem 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCGR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR que tem 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCGR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR que tem 12 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCGR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR que tem 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCGR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR que tem 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCGR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR que tem 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular GCGR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR que tem 16 monômeros de extensão.

Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de GCGR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR compreendendo 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de GCGR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico

GCGR compreendendo 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de GCGR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR compreendendo 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de GCGR compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico GCGR compreendendo 12 ou 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

8. DGAT2

Diacilglicerol transferase 2 (também conhecido como DGAT2, diacilglicerol O-transferase 2, acila-CoA:diacilglicerol aciltransferase 2), foi mostrado que Diacilglicerol transferase está implicada no processo de absorção de triglicerídeos (também denominados triacilgliceróis) do alimento.

A absorção de triglicerídeos do alimento é um processo muito eficiente que ocorre por uma série de etapas em que os triacilgliceróis da dieta são hidrolisados na luz intestinal e em seguida ressintetizados dentro dos enterócitos. A ressíntese de triacilgliceróis pode ocorrer através do daminho do monoacilglicerol o qual começa com monoacilglicerol aciltransferase (MGAT) catalisando a síntese de diacilglicerol a partir de monoacilglicerol e acila-CoA graxa. Uma síntese alternativa de diacilgliceróis é proporcionada pelo caminhodo glicerol-fosfato o qual descreve a ligação de duas moléculas de acila-CoA graxa a glicerol-3-fosfato. Em qualquer caso, diacilglicerol é em seguida acilado com outra molécula de acila-CoA graxa em uma reação catalisada por uma de duas enzimas diacilglicerol aciltransferase para formar o triglicerídeo (Farese et al., *Curr. Opin. Lipidol.,* 2000, *11*, 229-234).

A reação catalisada por diacilglicerol aciltransferase é a etapa final e somente envolvida com a síntese de triglicerídeos. Deste modo, diacilglicerol aciltransferase está envolvida na absorção de gordura intestinal, montagem de lipoproteínas, regulação das concentrações de triglicerídeos plasmáticos, e armazenamento de gordura nos adipócitos. A primeira diacilglicerol aciltransferase, diacilglicerol transferase 1, foi identificada em 1960 e os genes humanos e de camundongo codificando esta proteína foram isolados em 1998 (Cases et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.,* 1998, *95*, 13018-

13023; Oelkers et al., *J. Biol. Chem.,* 1998, *273*, 26765-26771). Camundongos carecendo de diacilglicerol aciltransferase 1 são viáveis e ainda podem sintetizar triglicerídeos através de outras vias biológicas, sugerindo a existência de múltiplos mecanismos para síntese de triglicerídeos (Smith et al., *Nat. Genet.,* 2000, *25*, 87-90).

Uma segunda diacilglicerol transferase, diacilglicerol transferase 2 (também conhecida como DGAT2, diacilglicerol O-transferase 2, acila-CoA:diacilglicerol aciltransferase 2), foi em seguida identificada no fungo Mortierella, seres humanos e camundongos. Provas enzimáticas indicam que esta proteína recentemente identificada possui atividade de diacilglicerol transferase que utiliza uma ampla gama de substratos de acila-CoA graxa de cadeia longa (Cases et al., *J. Biol. Chem.,* 2001, *276*, 38870-38876).

Diacilglicerol transferase 2 é um membro de uma família de genes cujas seqüências não estão relacioandas com diacilglicerol transferase 1. Além de diferir em seqüência comparada com diacilglicerol transferase 1, provas *in vitro* ilustram que diacilglicerol transferase 2 tem maior atividade em menores concentrações de cloreto de magnésio e oleoila-CoA (Cases et al., *J. Biol. Chem.,* 2001, *276*, 38870-38876). A seqüência protéica prevista de diacilglicerol transferase 2 contém no mínimo um domínio transmembrana putativo, três sítios de glicosilação N-ligados potenciais, seis sítios de consenso de fosforilação de proteína quinase C potenciais, bem como seqüências em comum com um sítio de fosforilação de glicerol putativo encontrado em enzimas aciltransferase (Cases et al., *J. Biol. Chem.,* 2001, *276*, 38870-38876). O *International Radiation Hybrid Mapping Consortium* (N.T.: Consórcio de Mapeamento de Híbridos por Radiação Internacional) mapeou diacilglicerol transferase 2 humana para cromossomo 11q13.3.

Em tecidos humanos, os maiores níveis de diacilglicerol transferase 2 são detectados no fígado e tecidos adiposos brancos, com menores níveis encontrados nas glândulas mamárias, testículos e leucócitos do sangue periférico (Cases et al., *J. Biol. Chem.,* 2001, *276*, 38870-38876). Duas espécies de RNAm de 2,4 e 1,8 quilobases são detectadas em tecidos humanos, ao passo que as principais espécies de RNAm de diacilglicerol trans-

ferase 2 em tecidos de camundongo tem 2,4 quilobases. Além de tecidos do fígado e adiposo branco, diacilglicerol transferase 2 é expressado em todos os segmentos do intestino delgado em camundongos, com maior expressão no intestino proximal e menor expressão no intestino distal (Cases et al., *J. Biol. Chem.*, 2001, *276*, 38870-38876).

A atividade de diacilglicerol transferase apresenta padrões distintos durante o desenvolvimento pós-natal do fígado de rato. Como não há correlação entre os padrões de expressão e atividade de RNAm, modificações pós-translacionais podem participar da regulação da atividade de diacilglicerol transferase 2 durante o desenvolvimento do rato (Waterman et al., *J. Lipid. Res.*, 2002, *43*, 1555-1562).

RNAm de diacilglicerol transferase 2 é preferencialmente regulado para cima por tratamento com insulina, conforme mostrado por testes in vitro medindo a atividade de diacilglicerol da fração de membrana de adipócitos de camundongo cultivados (Meegalla et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, *298*, 317-323). Em camundongos em jejum, a expressão de diacilglicerol transferase 2 é grandamente reduzida, e aumenta dramaticamente na realimentação. Os padrões de expressão de duas enzimas que participam na síntese de ácidos graxos, acetila-CoA carboxilase e ácidos graxos sintase, respondem a jejum e realimentação em um modo similar. Estes resultados, combinado com a observação de que a diacilglicerol transferase 2 é expressada abundantemente no fígado, sugerem que a diacilglicerol transferase 2 é firmemente ligada ao caminho de síntese endógena de ácidos graxos (Meegalla et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, *298*, 317-323).

Estudos com camundongos portando uma disrupção no gene diacilglicerol aciltransferase 1 proporiconam evidência de que a diacilglicerol aciltransferase 2 contribui para a síntese de triglicerídeos. Os níveis de expressão de RNAm de diacilglicerol transferase 2 são similares em segmentos intestinais tanto de camundongos selvagens quanto deficientes de diacilglicerol transferase 1 (Buhman et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, *277*, 25474-25479). Usando cloreto de magnésio para distinguir entre atividade de dia-

cilglicerol transferase 1 e 2, Buhman, et al. observaram que, em camundongos deficientes de diacilglicerol transferase 1, a atividade de diacilglicerol transferase é reduzida para 50% no intestino proximal e para 10 a 15% no intestino distal (Buhman et al., *J. Biol. Chem.,* 2002, *277*, 25474-25479).

Adicionalmente, os níveis de RNAm de diacilglicerol transferase 2 não estão regulados para cima nos tecidos do fígado ou adiposo de camundongos deficientes de diacilglicerol transferase 1, mesmo depois de semanas de dieta de alto teor de gordura (Cases et al., *J. Biol. Chem.,* 2001, *276*, 38870-38876; Chen et al., *J. Clin. Invest.,* 2002, *109*, 1049-1055). No entanto, em camundongos ob/ob, os quais têm uma mutação no gene leptina que resulta em obesidade, diacilglicerol transferase 2 é mais altamente expressado do que em camundongos selvagens, sugerindo que diacilglicerol transferase 2 pode ser parcialmetne responsável pela massa de gordura altamente acumulada vista nestes camundongos. Além disso, as mutações combinadas de leptina e diacilglicerol transferase 1 leva a uma elevação tripla na expressão de diacilglicerol transferase 2 em tecido adiposo branco, comparada com os níveis no mesmo tecido de camundongos deficientes de diacilglicerol transferase 1 (Chen et al., *J. Clin. Invest.,* 2002, *109*, 1049-1055). RNAm de diacilglicerol transferase 2 também está regulado para cima na pele destes camundongos (Chen et al., *J. Clin. Invest.,* 2002, *109*, 175-181). Estes dados sugerem que leptina normalmente regula para baixo a expressão de diacilglicerol transferase 2, e que a regulação para cima de diacilglicerol transferase 2 em tecido adiposo branco nestes camundongos pode proporcionar um caminho alternativo para a síntese de triglicerídeos que ainda ocorre em camundongos deficientes de leptina / deficientes de diacilglicerol transferase 1 (Chen et al., *J. Clin. Invest.,* 2002, *109*, 1049-1055).

Camundongos de nocaute de diacilglicerol aciltransferase 1 apresentam fenóticos interessantes em que eles são magros, resistentes à obesidade induzida pela dieta, têm níveis reduzidos de triglicerídeos teciduais e aumentada sensibilidade a insulina e leptina (Chen et al., *J. Clin. Invest.,* 2002, *109*, 1049-1055; Smith et al., *Nat. Genet.,* 2000, *25*, 87-90). Co-

mo diacilglicerol transferase 2 também participa na síntese de triglicerídeos, interferir com diacilglicerol transferase 2 pode levar similarmente a reduzido teor de gordura corporal.

Definições

"DGAT2" significa o produto genético ou proteína cuja expressão deve ser modulada por administração de um composto anti-sentido curto.

"Ácido nucléico DGAT2" significa qualquer ácido nucléico codificando DGAT2. Por exemplo, em determinadas modalidades, um ácido nucléico DGAT2 inclui, sem limitação, uma seqüência de DNA codificando DGAT2, uma seqüência de RNA transcrita de DNA codificando DGAT2, e uma seqüência de RNAm codificando DGAT2. "RNAm DGAT2" significa um RNAm codificando DGAT2.

Indicações Terapêuticas

Tecnologia anti-sentido é um meio eficaz para reduzir a expressão de DGAT2 e se comprovou ser unicamente útila em uma série de aplicações terapêuticas, diagnósticas, e de pesquisa. Deste modo, em determinadas modalidades, a presente invenção proporciona compostos dirigidos para ácido nucléico codificando DGAT2, os quais modulam a expressão de DGAT2. Adicionalmente são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, compostos anti-sentido curtos capazes de inibir de modo eficaz a expressão de DGAT2.

Em algumas modalidades, um sujeito, suspeito de ter uma doença ou condição associada com DGAT2 é tratado administrando um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico codificando DGAT2. Por exemplo, em uma modalidade não-limitante, os métodos referidos compreendem a etapa de administrar a um animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto anti-sentido curto. Em algumas modalidades, referidas, compostos anti-sentido curtos inibem de modo eficaz a atividade de DGAT2 ou inibem a expressão de DGAT2. Em uma modalidade, a atividade ou expressão de DGAT2 em um sujeito é inibida por no mínimo 10%, por no mínimo 20%, por no mínimo 25%, por no mínimo 30%, por no mínimo 40%, por no mínimo 50%, por no mínimo 60%, por no mínimo

70%, por no mínimo 75%, por no mínimo 80%, por no mínimo 85%, por no mínimo 90%, por no mínimo 95%, por no mínimo 98%, por no mínimo 99%, ou por 100%. Em algumas modalidades, a atividade ou expressão de DGAT2 em um sujeito é inibida por cerca de 30%. Mais preferencialmente, a atividade ou expressão de DGAT2 em um sujeito é inibida por 50% ou mais.

A redução da expressão de DGAT2 pode ser medida, por exemplo, no sangue, plasma, soro, tecido adiposo, fígado ou qualquer outro fluido corporal, tecido ou órgão do animal. Preferencialmente, as céluas contidas dentro dos referidos fluidos, tecidos ou órgãos sendo analisados contêm uma molécula de ácido nucléico codificando DGAT2 e/ou a própria proteína DGAT2.

Em algumas modalidades, também são proporcionadas composições farmacêuticas e outras composições compreendendo os compostos da invenção. Por exemplo, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 podem ser utilizados em composições farmacêuticas adicionando uma quantidade eficaz de um composto a um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável adequado.

Alguns compostos anti-sentido curtos tendo por alvo DGAT2 podem ter qualquer uma ou mais propriedades ou características dos compostos anti-sentido curtos descritos de modo geral aqui, neste requerimento de patente. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico DGAT2 têm um motivo (asa - gap desóxi - asa) selecionado entre 1-12-1, 1-1-10-2, 2-10-1-1, 3-10-3, 2-10-3, 2-10-2, 1-10-1,1-10-2, 3-8-3, 2-8-2, 1-8-1, 3-6-3 ou 1-6-1. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico DGAT2 têm um motivo (asa - gap dexóxi - asa) selecionado entre 1-10-1, 2-10-2 e 3-10-3.

São propocionados aqui, neste requerimento de patente, métodos para tratar um indivíduo administrando um ou mais composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto referido. São adicionalmente proporcionados métodos para tratar um sujeito tendo uma doença ou condições associadas com atividade de DGAT2 administrando um composto anti-

sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2. Doenças e condições associadas com DGAT2 incluem, mas não estão limitadas à, distúrbios cardiovasculares, obesidade, diabetes, colesterolemia, e esteatose hepática.

Alguns Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para um Ácido Nucléico DGAT2

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 tendo a seqüência do GENBANK® de Acesso No. NM_032564.2, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 10 é no mínimo 90% complementar à SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 10 é no mínimo 95% complementar à SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 10 é 100% complementar à SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 10 inclui uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre as seqüências de nucleotídeos determinadas nas Tabelas 14 e 15.

Cada seqüência de nucleotídeos determinada em cada uma das Tabelas 14 e 15 é independente de qualquer modificação para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Deste modo, compostos anti-sentido curtos compreendendo uma seqüência de nucleotídeos conforme determinado nas Tabelas 14 e 15 podem compreender, independentemente, uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Compostos anti-sentido descritos por Número Isis (Isis Nº) indicam uma combinação de seqüência de nucleobases e uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase.

As Tabelas 14 e 15 ilustram exemplos de compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 10. A Tabela 14 ilustra compostos anti-sentido curtos que são 100% complementares à SEQ ID NO: 10. A Tabela 15 ilustra compostos anti-sentido curtos que têm uma ou duas combinações

inadequadas com respeito à SEQ ID NO: 10. A coluna de título 'motivo de gápmero' indica o motivo asa-gap-asa de cada compostos anti-sentido curtos. O segmento de gap compreende 2'-desoxinucleotídeos e cada nucleotídeo de cada segmento de asa compreende um açúcar 2'-modificado. O açúcar 2'-modificado em particular também é indicado na coluna de 'motivo de gápmero'. Por exemplo, '2-10-2 MOE' significa um motivo de gápmero 2-10-2, onde um segmento de gap de dez 2'-desoxinucleotídeos é flanqueado por segmentos de asa de dois nucleotídeos, onde os nucleotídeos dos segmentos de asa são nucleotídeos 2'-MOE. Ligações internucleosídeos são fosforotioato. Os compostos anti-sentido curtos compreendem 5-metilcitidina ao invés de uma citosina não modificada, a menos que "citosina não modificada" seja listada na coluna de motivo de gápmero, em cujo caso as citosinas indicadas são citosinas não modificadas. Por exemplo, "5-mC em gap somente" indica que o segmento de gap tem 5-metilcitosinas, ao passo que os segmentos de asa têm citosinas não modificadas.

Tabela 14: Compostos Anti-sentido Curtos dirigidos para SEQ ID NO: 10

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372556	231	244	ATGAGGGTCTTCAT	2-10-2 MOE	681
372557	249	262	ACCCCGGAGTAGGC	2-10-2 MOE	682
382601	249	260	CCCGGAGTAGGC	1-10-1 MOE	683
372480	251	266	CAGGACCCCGGAGTAG	3-10-3 MOE	684
372481	252	267	GCAGGACCCCGGAGTA	3-10-3 MOE	685
372558	252	265	AGGACCCCGGAGTA	2-10-2 MOE	686
372559	253	266	CAGGACCCCGGAGT	2-10-2 MOE	687
382603	331	342	CAGACCCCTCGC	1-10-1 MOE	688
382604	361	372	AGAGGATGCTGG	1-10-1 MOE	689
372485	392	407	GAGCCAGGTGACAGAG	3-10-3 MOE	690
372563	393	406	AGCCAGGTGACAGA	2-10-2 MOE	691
382605	397	408	TGAGCCAGGTGA	1-10-1 MOE	692
372565	414	427	TTTTCCACCTTGGA	2-10-2 MOE	693
382606	482	493	CTGCAGGCCACT	1-10-1 MOE	694
372497	651	666	TCACCAGCTGGATGGG	3-10-3 MOE	695

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372498	652	667	TTCACCAGCTGGATGG	3-10-3 MOE	696
372575	652	665	CACCAGCTGGATGG	2-10-2 MOE	697
372576	653	666	TCACCAGCTGGATG	2-10-2 MOE	698
382607	655	666	TCACCAGCTGGA	1-10-1 MOE	699
372499	656	671	TGTCTTCACCAGCTGG	3-10-3 MOE	700
372577	657	670	GTCTTCACCAGCTG	2-10-2 MOE	701
372500	659	674	GTGTGTCTTCACCAGC	3-10-3 MOE	702
372578	660	673	TGTGTCTTCACCAG	2-10-2 MOE	703
372501	661	676	TTGTGTGTCTTCACCA	3-10-3 MOE	704
372579	662	675	TGTGTGTCTTCACC	2-10-2 MOE	705
372502	664	679	AGGTTGTGTGTCTTCA	3-10-3 MOE	706
372580	665	678	GGTTGTGTGTCTTC	2-10-2 MOE	707
372503	666	681	GCAGGTTGTGTGTCTT	3-10-3 MOE	708
372581	667	680	CAGGTTGTGTGTCT	2-10-2 MOE	709
372504	669	684	TCAGCAGGTTGTGTGT	3-10-3 MOE	710
372582	670	683	CAGCAGGTTGTGTG	2-10-2 MOE	711
372505	671	686	GGTCAGCAGGTTGTGT	3-10-3 MOE	712
372506	672	687	TGGTCAGCAGGTTGTG	3-10-3 MOE	713
372583	672	685	GTCAGCAGGTTGTG	2-10-2 MOE	714
372584	673	686	GGTCAGCAGGTTGT	2-10-2 MOE	715
372507	676	691	CTGGTGGTCAGCAGGT	3-10-3 MOE	716
372585	677	690	TGGTGGTCAGCAGG	2-10-2 MOE	717
382608	680	691	CTGGTGGTCAGC	1-10-1 MOE	718
372508	681	696	AGTTCCTGGTGGTCAG	3-10-3 MOE	719
372586	682	695	GTTCCTGGTGGTCA	2-10-2 MOE	720
372509	684	699	TATAGTTCCTGGTGGT	3-10-3 MOE	721
372587	685	698	ATAGTTCCTGGTGG	2-10-2 MOE	722
372510	686	701	GATATAGTTCCTGGTG	3-10-3 MOE	723
372588	687	700	ATATAGTTCCTGGT	2-10-2 MOE	724
372511	691	706	CCAAAGATATAGTTCC	3-10-3 MOE	725
372512	692	707	TCCAAAGATATAGTTC	3-10-3 MOE	726
372589	692	705	CAAAGATATAGTTC	2-10-2 MOE	727

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372590	693	706	CCAAAGATATAGTT	2-10-2 MOE	728
382609	724	735	CCAGGCCCATGA	1-10-1 MOE	729
372514	725	740	GGCACCCAGGCCCATG	3-10-3 MOE	730
372592	726	739	GCACCCAGGCCCAT	2-10-2 MOE	731
372515	730	745	CAGAAGGCACCCAGGC	3-10-3 MOE	732
372593	731	744	AGAAGGCACCCAGG	2-10-2 MOE	733
382610	851	862	CCAGACATCAGG	1-10-1 MOE	734
382611	867	878	GACAGGGCAGAT	1-10-1 MOE	735
382602	868	879	TGACAGGGCAGA	1-10-1 MOE	736
382612	911	922	CCACTCCCATTC	1-10-1 MOE	737
372524	965	980	GCCAGGCATGGAGCTC	3-10-3 MOE	738
372602	966	979	CCAGGCATGGAGCT	2-10-2 MOE	739
382613	968	979	CCAGGCATGGAG	1-10-1 MOE	740
382614	987	998	CAGGGTGACTGC	1-10-1 MOE	741
372525	989	1004	GTTCCGCAGGGTGACT	3-10-3 MOE	742
372603	990	1003	TTCCGCAGGGTGAC	2-10-2 MOE	743
372526	992	1007	GCGGTTCCGCAGGGTG	3-10-3 MOE	744
372604	993	1006	CGGTTCCGCAGGGT	2-10-2 MOE	745
372530	1106	1121	TCGGCCCCAGGAGCCC	3-10-3 MOE	746
372608	1107	1120	CGGCCCCAGGAGCC	2-10-2 MOE	747
372531	1109	1124	CCATCGGCCCCAGGAG	3-10-3 MOE	748
372609	1110	1123	CATCGGCCCCAGGA	2-10-2 MOE	749
372532	1112	1127	GACCCATCGGCCCCAG	3-10-3 MOE	750
372610	1113	1126	ACCCATCGGCCCCA	2-10-2 MOE	751
372533	1117	1132	TTCTGGACCCATCGGC	3-10-3 MOE	752
382615	1117	1128	GGACCCATCGGC	1-10-1 MOE	753
372611	1118	1131	TCTGGACCCATCGG	2-10-2 MOE	754
372536	1199	1214	CACCAGCCCCCAGGTG	3-10-3 MOE	755
372614	1200	1213	ACCAGCCCCCAGGT	2-10-2 MOE	756
372537	1204	1219	TAGGGCACCAGCCCCC	3-10-3 MOE	757
372615	1205	1218	AGGGCACCAGCCCC	2-10-2 MOE	758
372538	1209	1224	TGGAGTAGGGCACCAG	3-10-3 MOE	759

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372616	1210	1223	GGAGTAGGGCACCA	2-10-2 MOE	760
382616	1215	1226	CTTGGAGTAGGG	1-10-1 MOE	761
372539	1218	1233	TGATGGGCTTGGAGTA	3-10-3 MOE	762
372617	1219	1232	GATGGGCTTGGAGT	2-10-2 MOE	763
372540	1293	1308	TGTGGTACAGGTCGAT	3-10-3 MOE	764
372618	1294	1307	GTGGTACAGGTCGA	2-10-2 MOE	765
382617	1294	1305	GGTACAGGTCGA	1-10-1 MOE	766
372541	1295	1310	GGTGTGGTACAGGTCG	3-10-3 MOE	767
372619	1296	1309	GTGTGGTACAGGTC	2-10-2 MOE	768
372542	1298	1313	CATGGTGTGGTACAGG	3-10-3 MOE	769
372620	1299	1312	ATGGTGTGGTACAG	2-10-2 MOE	770
372543	1300	1315	TACATGGTGTGGTACA	3-10-3 MOE	771
372621	1301	1314	ACATGGTGTGGTAC	2-10-2 MOE	772
372544	1303	1318	ATGTACATGGTGTGGT	3-10-3 MOE	773
372622	1304	1317	TGTACATGGTGTGG	2-10-2 MOE	774
382618	1313	1324	GCCTCCATGTAC	1-10-1 MOE	775
382619	1325	1336	AGCTTCACCAGG	1-10-1 MOE	776
382620	1383	1394	GTTCACCTCCAG	1-10-1 MOE	777

Tabela 15: Compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 10 e tendo 1 ou 2 combinações inadequadas

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372608	151	164	CGGCCCCAG-GAGCC	2-10-2 MOE	747
372474	156	171	CATGCCC-CAGCCGCCG	3-10-3 MOE	778
372552	157	170	ATGCCC-CAGCCGCC	2-10-2 MOE	779
382609	167	178	CCAGGCCCAT-GA	1-10-1 MOE	729
372478	230	245	GATGAGGGTCTT CATG	3-10-3 MOE	780

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372479	248	263	GACCCCGGAG-TAGGCA	3-10-3 MOE	781
382611	317	328	GACAGGGCA-GAT	1-10-1 MOE	735
372483	352	367	ATGCTGGAGC-CAGTGC	3-10-3 MOE	782
372561	353	366	TGCTGGAGC-CAGTG	2-10-2 MOE	783
372562	373	386	GTCTTG-GAGGGCCG	2-10-2 MOE	784
382602	388	399	TGACAGGGCA-GA	1-10-1 MOE	736
372613	392	405	CCCAGGTGT-CAGAG	2-10-2 MOE	785
372486	412	427	TTTTC-CACCTTGGATC	3-10-3 MOE	786
372564	413	426	TTTCCACCTTG-GAT	2-10-2 MOE	787
372487	413	428	TTTTTC-CACCTTGGAT	3-10-3 MOE	788
372488	418	433	AGGTGTTTTTC-CACCT	3-10-3 MOE	789
372566	419	432	GGTGTTTTTC-CACC	2-10-2 MOE	790
372489	459	474	CCAGGAAGGA-TAGGAC	3-10-3 MOE	791
372567	460	473	CAGGAAGGA-TAGGA	2-10-2 MOE	792
382612	475	486	CCACTCCCATTC	1-10-1 MOE	737
372490	483	498	TGACACTG-CAGGCCAC	3-10-3 MOE	793
372568	484	497	GACACTG-CAGGCCA	2-10-2 MOE	794
372491	492	507	ACATGAGGAT-GACACT	3-10-3 MOE	795
372569	493	506	CATGAGGATGA-CAC	2-10-2 MOE	796

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372492	503	518	GCAGAAGGTG-TACATG	3-10-3 MOE	797
372570	504	517	CAGAAGGTGTA-CAT	2-10-2 MOE	798
372493	512	527	GCAGTCAGTG-CAGAAG	3-10-3 MOE	799
372571	513	526	CAGTCAGTG-CAGAA	2-10-2 MOE	800
372496	612	627	ACACGGCC-CAGTTTCG	3-10-3 MOE	801
372574	613	626	CACGGCC-CAGTTTC	2-10-2 MOE	802
372513	717	732	GGCCCAT-GATGCCATG	3-10-3 MOE	803
372591	718	731	GCCCAT-GATGCCAT	2-10-2 MOE	804
372516	732	747	TACAGAAGG-CACCCAG	3-10-3 MOE	805
372594	733	746	ACAGAAGG-CACCCA	2-10-2 MOE	806
372518	812	827	GAAGTTGC-CAGCCAAT	3-10-3 MOE	807
372596	813	826	AAGTTGCCAGC-CAA	2-10-2 MOE	808
372560	863	876	CAGGGCA-GATCCTT	2-10-2 MOE	809
372519	887	902	CAAGTAGTC-TATGGTG	3-10-3 MOE	810
372597	888	901	AAGTAGTC-TATGGT	2-10-2 MOE	811
372520	894	909	TGGAAAGCAAG-TAGTC	3-10-3 MOE	812
372598	895	908	GGAAAGCAAG-TAGT	2-10-2 MOE	813
372527	1013	1028	GGCCAGCTTTA-CAAAG	3-10-3 MOE	814
372605	1014	1027	GCCAGCTTTA-CAAA	2-10-2 MOE	815

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
372606	1020	1033	CGCAGGGC-CAGCTT	2-10-2 MOE	816
372529	1052	1067	AAAGGAA-TAGGTGGGA	3-10-3 MOE	817
372607	1053	1066	AAGGAA-TAGGTGGG	2-10-2 MOE	818
372534	1144	1159	GCGAAACCAA-TATACT	3-10-3 MOE	819
372612	1145	1158	CGAAACCAATA-TAC	2-10-2 MOE	820
372535	1192	1207	CCCCAGGTGT-CAGAGG	3-10-3 MOE	821
372613	1193	1206	CCCAGGTGT-CAGAG	2-10-2 MOE	822
372545	1332	1347	GATTGTCAAA-GAGCTT	3-10-3 MOE	823
372623	1333	1346	ATTGTCAAA-GAGCT	2-10-2 MOE	824
372546	1342	1357	TTGGTCTTGT-GATTGT	3-10-3 MOE	825
372624	1343	1356	TGGTCTTGT-GATTG	2-10-2 MOE	826
372547	1352	1367	AAGGCCGA-ATTTGGTC	3-10-3 MOE	827
372625	1353	1366	AGGCCGA-ATTTGGT	2-10-2 MOE	828
382601	1617	1628	CCCGGAG-TAGGC	1-10-1 MOE	683
382606	1971	1982	CTGCAGGC-CACT	1-10-1 MOE	694
382612	1988	1999	CCACTCCCATTC	1-10-1 MOE	737

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 231-267 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 231-267 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 231-267 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada

entre SEQ ID NO 681, 682, 683, 684, 685, 686, ou 687. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 231-267 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 372556, 372557, 382601, 372480, 372481, 372558, ou 372559.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 249-267 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 249-267 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 249-267 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 683, 684, 685, 686, ou 687. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 249-267 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 382601, 372480, 372481, 372558, ou 372559.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 331-493 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 331-493 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 331-493 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 688, 689, 690, 691, 692, 693, ou 694. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 331-493 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 382603, 382604, 372485, 372563, 382605, 372565, ou 382606.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 331-427 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 331-427 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 331-427 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 688, 689, 690, 691, 692, ou 693. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 331-427 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 382603, 382604, 372485, 372563, 382605, ou 372565.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 392-

408 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 392-408 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 392-408 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 690, 691, ou 692. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 392-408 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 372485, 372563, ou 382605.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 651-707 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 651-707 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 651-707 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, ou 728. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 651-707 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 372497, 372498, 372575, 372576, 382607, 372499, 372577, 372500, 372578, 372501, 372579, 372502, 372580, 372503, 372581, 372504, 372582, 372505, 372506, 372583, 372584, 372507, 372585, 382608, 372508, 372586, 372509, 372587, 372510, 372588, 372511, 372512, 372589, ou 372590.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 724-745 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 724-745 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 724-745 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 729, 730, 731, 732, ou 733. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 724-745 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 382609, 372514, 372592, 372515, ou 372593.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 651-745 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido

curto é dirigido para nucleotídeos 651-745 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 651-745 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, ou 733. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 651-745 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 372497, 372498, 372575, 372576, 382607, 372499, 372577, 372500, 372578, 372501, 372579, 372502, 372580, 372503, 372581, 372504, 372582, 372505, 372506, 372583, 372584, 372507, 372585, 382608, 372508, 372586, 372509, 372587, 372510, 372588, 372511, 372512, 372589, 372590, 382609, 372514, 372592, 372515, ou 372593.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 851-922 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 851-922 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 851-922 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 734, 735, 736, ou 737. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 851-922 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 382610, 382611, 382602, ou 382612.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 851-879 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 851-879 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 851-879 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 734, 735, ou 736. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 851-879 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 382610, 382611, ou 382602.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 965-1007 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-

sentido curto é dirigido para nucleotídeos 965-1007 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 965-1007 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, ou 745. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 965-1007 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 372524, 372602, 382613, 382614, 372525, 372603, 372526, ou 372604.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 965-979 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 965-979 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 965-979 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 738, 739, ou 740. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 965-979 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 372524, 372602, ou 382613.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 987-1007 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 987-1007 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 987-1007 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 741, 742, 743, 744, ou 745. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 987-1007 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 382614, 372525, 372603, 372526, ou 372604.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1106-1132 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1106-1132 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1106-1132 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, ou 754. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1106-1132 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No

372530, 372608, 372531, 372609, 372532, 372610, 372533, 382615, ou 372611.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1199-1233 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1199-1233 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1199-1233 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, ou 763. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1199-1233 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 372536, 372614, 372537, 372615, 372538, 372616, 382616, 372539, ou 372617.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1293-1394 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1293-1394 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1293-1394 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, ou 777. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1293-1394 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 372540, 372618, 382617, 372541, 372619, 372542, 372620, 372543, 372621, 372544, 372622, 382618, 382619, ou 382620.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1293-1336 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1293-1336 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1293-1336 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, ou 776. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1293-1336 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 372540, 372618, 382617, 372541, 372619,

372542, 372620, 372543, 372621, 372544, 372622, 382618, ou 382619.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1293-1324 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1293-1324 de SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1293-1324 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, ou 775. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1293-1324 de SEQ ID NO: 10 é selecionado entre Isis No 372540, 372618, 382617, 372541, 372619, 372542, 372620, 372543, 372621, 372544, 372622, ou 382618.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm 8 a 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm 9 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, os compostos anti-sentido curtos referidos são oligonucleotídeos anti-sentido curtos.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 são gápmeros curtos. Em algumas modalidades, referidas, gápmeros curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 compreendem no mínimo uma modificação de alta afinidade em um ou mais asas do composto. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 compreendem 1 a 3 modificações de alta afinidade em cada asa. Em algumas modalidades, referidas, os nucleosídeos ou nucleotídeos da asa compreendem uma modificação 2'. Em algumas modalidades, referidas, os monômeros da asa são BNA's. Em algumas modalidades, referidas, os monômeros da asa são selecionados entre α-L-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, β-D-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, Etilenoóxi (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, Aminoóxi (4'-CH_2-O-N(R)-2')

BNA e Oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa compreendem um substituinte na posição 2' selecionada entre alila, amino, azido, tio, O-alila, O-C_1-C_{10} alquila, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-O$(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-N$(R_m)(R_n)$, e O-CH_2-C(=O)-N$(R_m)(R_n)$, ondee cada R_m e R_n é, independentemente, H ou C_1-C_{10} alquila substituída ou não-substituída. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa são nucleotídeos 2'MOE.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 compreendem um gap entre a asa 5' e a asa 3'. Em algumas modalidades, o gap compreende cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, ou quatorze monômeros. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são desoxirribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são ribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, gap de modificações de gap (se houver) resultam em um composto anti-sentido curto que, quando ligado a seu ácido nucléico alvo, suporta clivagem por uma RNase, incluindo, mas não limitados à, RNase H.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm ligações monoméricas uniformes. Em algumas modalidades, referidas, estas ligações são todas ligações fosforotioato. Em algumas modalidades, as ligações são todas ligações fosfodiéster. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm espinhas dorsais mistas.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm 12 monômeros de extensão. Em

algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 têm 16 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 compreendem 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 compreendem 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 compreendem 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 compreendem 12 a 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para modular a expressão de DGAT2. Em algumas modalidades, os métodos referidos compreendem uso de um ou mais composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2, em que o composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 tem a partir de cerca de 8 a cerca de 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 monômeros (isto é, a partir de cerca de 8 a cerca de 16 monômeros ligados). Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconhecerá que isto compreende métodos para modular a expressão de DGAT2 usando um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 monômeros.

Em algumas modalidades, métodos para modular DGAT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 que tem 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular DGAT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 que tem 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular DGAT2

compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 que tem 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular DGAT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 que tem 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular DGAT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 que tem 12 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular DGAT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 que tem 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular DGAT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 que tem 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular DGAT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 que tem 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular DGAT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 que tem 16 monômeros de extensão.

Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de DGAT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 compreendendo 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de DGAT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 compreendendo 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de DGAT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 compreendendo 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de DGAT2 compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico DGAT2 compreendendo 12 ou 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

9. PTP1B

PTP1B (também conhecido como proteína fosfatase 1B e PTPN1) é uma enzima associada com o retículo endoplasmático (ER) isola-

da originalmente como a principal proteína tirosina fosfatase da placenta humana (Tonks *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1988, *263*, 6731-6737; Tonks *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1988, *263*, 6722-6730).

Um papel regulatório essencial em sinalização mediada pelo receptor de insulina foi estabelecido para PTP1B. Em alguns casos, PTP1B interage com e desfosforila o receptor de insulina ativado tanto *in vitro* quanto em células intactas resultando na regulação para baixo do caminho de sinalização (Goldstein *et al.*, *Mol. Cell. Biochem.*, 1998, *182*, 91-99; Seely *et al.*, *Diabetes*, 1996, *45*, 1379-1385). Além disso, PTP1B modula as ações mitogênicas da insulina (Goldstein *et al.*, *Mol. Cell. Biochem.*, 1998, *182*, 91-99). Em células adiposas de rato superexpressando PTP1B, a translocação do transportador de glicose GLUT4 foi inibida, implicando PTP1B como um regulador negativo do transporte de glicose também (Chen *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1997, *272*, 8026-8031).

Modelos de nocaute de camundongo carecendo do gene PTP1B também apontam em direção à regulação negativa de sinalização de insulina por PTP1B. Camundongos portando um gene PTP1B partido apresentaram aumentada sensibilidade à insulina e aumentada fosforilação do receptor de insulina. Quando colocados em uma dieta de alto teor de gordura, camundongos PTP1B -/- foram resistentes à ganho de peso e permaneceram sensíveis a insulina (Elchebly *et al.*, *Science*, 1999, *283*, 1544-1548). Estes estudos claramente estabelecem PTP1B como um alvo terapêutico no tratamento de diabetes e obesidade.

Diabetes e obesidade (algumas vezes atualmente referidos coletivamente como "diabesidade") estão interrelacionados. A maioria da obesidade humana está associada com resistência à insulina e resistência à leptina. De fato a obesidade pode ter um impacto ainda maior sobre a ação da insulina do que a própria diabetes tem (Sindelka et al., *Physiol Res.*, 2002, *51*, 85-91). Síndrome X ou síndrome metabólica é um novo termo para um conjunto de condições que, quando ocorrem juntas, podem indicar uma predisposição para diabetes e doença cardiovascular. Estes sintomas, incluindo alta pressão sangüínea, triglicerídeos elevados, HDL reduzido e obesidade,

tendem a aparecem juntos em alguns indivíduos. Devido a seu papel tanto no diabetes quanto na obesidade, acredita-se que PTP1B seja um alvo terapêutico para uma série de condições metabólicas, incluindo diabetes, obesidade e síndrome metabólica. Melhorando o controle da glicose sangüínea, inibidores de PTP1B também podem ser úteis para retardar, prevenir, impedir ou melhorar as seqüelas do diabetes, as quais incluem retinopatia, neuropatia, complicações cardiovasculares e nefropatia.

PTP1B, o qual é regulado diferencialmente durante o ciclo celular (Schievella *et al.*, *Cell. Growth Differ.*, 1993, *4*, 239-246), é expressado em tecidos sensíveis a insulina como duas isoformas diferentes que surgem de junção alternada do pré-RNAm (Shifrin e Neel, *J. Biol. Chem.*, 1993, *268*, 25376-25384). A proporção dos produtos alternativamente unidos é afetada por fatores de crescimento, tais como insulina, e difere em vários tecidos examinados (Sell and Reese, *Mol. Genet. Metab.*, 1999, *66*, 189-192). Nestes estudos os níveis das variantes se correlacionou com a concentração de insulina plasmática e a percentagem de gordura corporal. Estas variantes podem portanto ser usadas como um biomarcador para pacientes com hiperinsulinemia crônica ou diabetes tipo 2.

Definições

"Proteína tirosina fosfatase 1B" é o produto genético ou proteína cuja expressão deve ser modulada por administração de um composto anti-sentido curto. Proteína tirosina fosfatase 1B é geralmente referida como PTP1B mas também pode ser referida como proteína tirosina fosfatase; PTPN1; RKPTP; proteína tirosina fosfatase, não-receptor tipo 1.

"Ácido nucléico PTP1B" significa qualquer ácido nucléico codificando PTP1B. Por exemplo, em determinadas modalidades, um ácido nucléico PTP1B inclui, sem limitação, uma seqüência de DNA codificando PTP1B, uma seqüência de RNA transcrita de DNA codificando PTP1B, e uma seqüência de RNAm codificando PTP1B. "RNAm PTP1B" significa um RNAm codificando uma proteína PTP1B.

Indicações Terapêuticas

Tecnologia anti-sentido é um meio eficaz para reduzir a expres-

são de PTP1B e se comprovou que é unicamente útila em uma série aplicações terapêuticas, diagnósticas, e de pesquisa. Deste modo, em determinadas modalidades, a presente invenção proporciona compostos dirigidos para um ácido nucléico codificando PTP1B, os quais modulam a expressão de PTP1B. Adicionalmente são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, compostos anti-sentido curtos capazes de inibir de modo eficaz a expressão de PTP1B.

Em alguns terapêuticos, um sujeito, suspeito de ter uma doença ou distúrbio o qual pode ser tratado modulando a expressão de PTP1B é tratado administrando um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico codificando PTP1B. Por exemplo, em uma modalidade não-limitante, os métodos compreendem a etapa de administrar a um animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto anti-sentido curto. Os compostos anti-sentido curtos da presente invenção inibem de modo efficaz a atividade de PTP1B ou inibem a expressão de PTP1B. Em uma modalidade, a atividade ou expressão de PTP1B em um sujeito é inibida por no mínimo 10%, por no mínimo 20%, por no mínimo 25%, por no mínimo 30%, por no mínimo 40%, por no mínimo 50%, por no mínimo 60%, por no mínimo 70%, por no mínimo 75%, por no mínimo 80%, por no mínimo 85%, por no mínimo 90%, por no mínimo 95%, por no mínimo 98%, por no mínimo 99%, ou por 100%. Em algumas modalidades, a atividade ou expressão de PTP1B em um sujeito é inibida por cerca de 30%. Em algumas modalidades, a atividade ou expressão de PTP1B em um sujeito é inibida por 50% ou mais.

A redução da expressão de PTP1B pode ser medida, por exemplo, no sangue, plasma, soro, tecido adiposo, fígado ou qualquer outro fluido corporal, tecido ou órgão do animal. Preferencialmente, as células contidas dentro dos referidos fluidos, tecidos ou órgãos sendo analisados contêm uma molécula de ácido nucléico codificando PTP1B e/ou a própria proteína PTP1B.

Alguns farmacêuticos e outras composições compreendendo os compostos da invenção também são proporcionadas. Em algumas modali-

dades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B são utilizados em composições farmacêuticas adicionando uma quantidade eficaz de um composto a um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável adequado.

Os compostos anti-sentido curtos tendo por alvo PTP1B podem ter qualquer uma ou mais propriedades ou características dos compostos anti-sentido curtos descritos de modo geral aqui, neste requerimento de patente. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico PTP1B têm um motivo (asa - gap desóxi - asa) selecionado entre 1-12-1, 1-1-10-2, 2-10-1-1, 3-10-3, 2-10-3, 2-10-2, 1-10-1,1-10-2, 3-8-3, 2-8-2, 1-8-1, 3-6-3 ou 1-6-1, mais preferencialmente 1-10-1, 2-10-2, 3-10-3, e 1-9-2.

Em algumas modalidades, são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, métodos para tratar um indivíduo administrando um ou mais composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B ou uma composição farmacêutica compreendendo o referido composto. São adicionalmente proporcionados métodos para tratar um sujeito tendo uma doença ou condições associada com atividade de PTP1B administrando um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B. Doenças e condições associadas com PTP1B incluem, mas não estão limitadsa a glicose sangüínea elevada ou hiperglicemia, pré-diabetes, diabetes, diabetes Tipo 2, síndrome metabólica, obesidade e resistência à insulina. Portanto, são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, métodos para tratar glicose sangüínea elevada ou hiperglicemia, pré-diabetes, diabetes, diabetes Tipo 2, síndrome metabólica, obesidade e resistência à insulina administrando um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona composições e métodos para reduzir os níveis de glicose sangüínea em um sujeito ou para prevenir ou retardar o início de um aumento nos níveis de glicose sangüínea em um sujeito, administrando ao sujeito um inibidor anti-sentido curto da expressão de PTP1B.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona composições e métodos para aumentar a sensibilidade à insulina em um sujeito ou para prevenir ou retardar o início da resistência à insulina em um sujeito, administrando ao sujeito um inibidor anti-sentido curto da expressão de PTP1B.

Em algumas modalidades, a presente invenção proporciona composições e métodos para tratar uma condição metabólica em um sujeito ou para prevenir ou retardar o início de uma condição metabólica em um sujeito, administrando ao sujeito um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B. A condição metabólica referida pode ser qualquer condição metabólica associada com expressão de PTP1B, incluindo mas não limitada a diabetes e obesidade. Também são proporcionados métodos para reduzir adiposidade. Também é proporcionado um método para tratar obesidade em que a taxa metabólica é aumentada.

Em algumas modalidades, o sujeito tem diabetes Tipo 2. Em algumas modalidades, o sujeito apresenta níveis de HbA1c elevados. Em algumas modalidades, os níveis de HbA1c são no mínimo cerca de 6%, no mínimo cerca de 7%, no mínimo cerca de 8%, no mínimo cerca de 9%, no mínimo cerca de 10% ou no mínimo cerca de 11%. Em modalidade preferencials, os níveis de HbA_{1c} são reduzidos a cerca de 7% ou abaixo de cerca de 7%. Em algumas modalidades, o sujeito apresenta um índice de massa corporal elevado. Em algumas modalidades, o índice de massa corporal elevado é maior do que 25 kg/m2. Em algumas modalidades, o sujeito apresenta hiperglicemia ou níveis de glicose sangüínea elevados. Em uma modalidade particular, os níveis de glicose sangüínea são níveis de glicose sangüínea em jejum. Em algumas modalidades, os níveis de glicose sangüínea em jejum elevados são no mínimo 130 mg/dL. Em algumas modalidades, o sujeito apresenta hiperglicemia antes do início do tratamento ou apresenta níveis de glicose sangüínea em jejum acima de cerca de 130 mg/dL, níveis basais de HbA_{1c} de no mínimo cerca de 7%, ou índice de massa corporal de mais de 25 kg/m^2 ou qualquer combinação dos mesmos.

Em algumas modalidades, é prorpocionado um método para re-

duzir um ou mais dos níveis referidos administrando um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B. Por exemplo, é proporcionado um método para reduzir os níveis da glicose em jejum, os níveis da HbA_{1c} ou, os níveis do índice massa corporal ou qualquer combinação dos mesmos em um sujeito administrando a um sujeito um composto anti-sentido curto tendo por alvo PTP1B. Glicose em jejum pode ser glicose sangüínea em jejum, glicose sérica em jejum, ou glicose plasmática em jejum. Em algumas modalidades, os níveis da glicose plasmática em jejum são reduzidos por no mínimo cerca de 25 mg/dL ou por no mínimo cerca de 10 mg/dL. Em algumas modalidades, determinadas, o sujeito referido não atinge níveis normais de glicose em um regime terapêutico de um agente de redução de glicose tal como insulina, sulfoniluréia, ou metformina.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para alterar os níveis de lipídeos. Alguns dos métodos referidos reduzem os níveis de colesterol, LDL e/ou VLDL ou qualquer combinação dos mesmos em um sujeito administrando ao sujeito um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B. Em algumas modalidades, os níveis de HDL em um sujeito são aumentados administrando ao sujeito um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B. Em algumas modalidades, a proporção LDL:HDL e/ou a proporção colesterol total:HDL em um sujeito é reduzida administrando ao sujeito um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B. Em algumas modalidades, a proporção HDL:LDL e/ou a proporção HDL: colesterol total em um sujeito aumentou administrando ao sujeito um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B. Em algumas modalidades, o perfila lipídico em um sujeito é aprimorado aumentando o HDL, reduzindo o LDL, reduzindo o VLDL, reduzindo os triglicerídeos, reduzindo os níveis da apolipoproteína B, ou reduzindo os níveis do colesterol total, ou uma combinação dos mesmos, administrando ao sujeito um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B . Em semelhantes modalidades, o sujeito é um animal, incluindo um ser humano.

Terapia de Combinação

Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B são co-administradas com um ou mais outros agentes farmacêuticos. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar a mesma doença ou condição que a uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar uma doença ou condição diferentes que a uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar um efeito indesejado de uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção são co-administradas com outro agente farmacêutico para tratar um efeito indesejado deste outro agente farmacêutico. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são administrados ao mesmo tempo. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são administrados em momentos diferentes. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são preparados juntos em uma única formulação. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são preparados separadamente.

Em algumas modalidades, agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B incluem agentes e terapias de redução de glicose. Em algumas modalidades, o agente de redução de glicose é um PPAR agonista (gama, duplo, ou pan), um inibidor da dipeptidila peptidase (IV), um análogo de GLP-1, insulina ou um análogo de insulina, um secretagogo de insulina, um SGLT2 inibidor, um análogo de amilina humana, uma biguanida, um inibidor da alfa-glucosidase,

uma meglitinida, uma tiazolidinadiona, ou uma sulfoniluréia.

Em algumas modalidades, o terapêutico de redução de glicose é um análogo de GLP-1. Em algumas modalidades, o análogo de GLP-1 é exendin-4 ou liraglutida.

Em outras modalidades, o terapêutico de redução de glicose é uma sulfoniluréia. Em algumas modalidades, a sulfoniluréia é acetohexamida, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida, glimepirida, uma glipizida, uma gliburida, ou uma gliclazida.

Em algumas modalidades, o fármaco de redução de glicose é uma biguanida. In some modalidades, the biguanida é metformina, e em algumas modalidades, os níveis de glicose sangüínea são reduzidos sem aumento da acidose láctica comparados com a acidose láctica observada depois de tratamento com metformina somente.

Em algumas modalidades, o fármaco de redução de glicose é uma meglitinida. Em algumas modalidades, a meglitinida é nateglinida ou repaglinida.

Em algumas modalidades, o fármaco de redução de glicose é uma tiazolidinadiona. Em algumas modalidades, a tiazolidinadiona é pioglitazona, rosiglitazona, ou troglitazona. Em algumas modalidades, os níveis de glicose sangüínea são reduzidos sem maior ganho de peso do que o observado com tratamento com rosiglitazona somente.

Em algumas modalidades, o fármaco de redução de glicose é um inibidor da alfa-glucosidase. Em algumas modalidades, o inibidor da alfa-glucosidase é acarbose ou miglitol.

Em uma determinada modalidade, um agente de redução de glicose co-administrado é ISIS 113715.

Em uma determinada modalidade, terapia de redução de glicose é alteração terapêutica do estilo de vida.

Em algumas modalidades, referidas, o agente de redução de glicose é administrado antes da administração de uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades, referidas, o agente de redução de glicose é administrado depois da administração de uma com-

posição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades, referidas, o agente de redução de glicose é administrado ao mesmo tempo que uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades, referidas, a dose de um agente de redução de glicose co-administrado é a mesma que a dose que seria administrada se o agente de redução de glicose fosse administrado sozinho. Em algumas modalidades, referidas, a dose de um agente de redução de glicose co-administrado é menor do que a dose que seria administrada se o agente de redução de glicose fosse administrado sozinho. Em algumas modalidades, referidas, a dose de um agente de redução de glicose co-administrado é maior do que a dose que seria administrada se o agente de redução de glicose fosse administrado sozinho.

Em algumas modalidades, agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B inclui agentes de redução de lipídeo. Os agentes de redução de glicose referidos são discutidos alhures no requerimento e são incluídos aqui com respeito a PTP1B. Os agentes de redução de glicose referidos podem ser administrados conforme descrito acima para agentes de redução de glicose.

Em algumas modalidades, agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica compreendendo um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B incluem terapêuticos de agentes antiobesidade. Os terapêuticos de agentes antiobesidade referidos podem ser administrados conforme descrito acima para agentes redutores de glicose.

Adicionalmente é proporcionado um método para administrar um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B através de injeção e incluindo adicionalmente administrar um esteróide topico no local da injeção.

Medicamentos

Também são são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, usos de um composto anti-sentido curto o qual é dirigido para um

ácido nucléico PTP1B para a preparação de um medicamento para reduzir os níveis de glicose sangüínea incluindo os níveis de glicose em jejum, e níveis de HbA_{1c}, níveis do índice massa corporal ou qualquer combinação dos mesmos. O medicamento pode ser administrado durante um período de carga e um período de manutenção. Em algumas modalidades, o medicamento é administrado por via subcutânea ou por via intravenosa. Em outras modalidades, a administração do referido medicamento ocorre no mínimo uma vez ao dia, no mínimo uma vez por semana, ou no mínimo uma vez ao mês. Em uma modalidade particular o composto anti-sentido curto presente no medicamento é administrado em uma dose menor do que um composto anti-sentido curto com uma seqüência mais lonta e particularmente uma seqüência de 20 ou mais nucleobases. O medicamento pode ser administrado a um sujeito que apresenta glicose sangüínea elevada ou hiperglicemia, pré-diabetes, diabetes, diabetes Tipo 2, síndrome metabólica, obesidade e resistência à insulina.

Outros aspectos e vantagens de compostos anti-sentido curtos são proporcionadas aqui, neste requerimento de patente. Todos os aspectos e vantagens revelados aqui, neste requerimento de patente, e especificamente com respeito a outros alvos é aplicável com respeito a composições incluindo compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B e métodos de seu uso.

<u>Alguns Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para um Ácido Nucléico PTP1B</u>

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são dirigidos para um ácido nucléico PTP1B tendo a seqüência do GENBANK® de Acesso No. NM_002827.2, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 11 ou os nucleotídeos 14178000 a 1425600 da seqüência do GENBANK® de Acesso Nº NT_011362.9, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 12. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 11 é no mínimo 90% complementar à SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 11

é no mínimo 95% complementar à SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 12 é 100% complementar à SEQ ID NO: 12. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 12 é no mínimo 90% complementar à SEQ ID NO: 12. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 12 é no mínimo 95% complementar à SEQ ID NO: 12. Em algumas modalidades, referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 12 é 100% complementar à SEQ ID NO: 12.

Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 11 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre as seqüências de nucleotídeos determinadas nas Tabelas 16 e 17. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 12 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre as seqüências de nucleotídeos determinadas nas Tabelas 18 e 19.

Cada seqüência de nucleotídeos determinada em cada uma Tabelas 16, 17, 18, e 19 é independente de qualquer modificação para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Deste modo, compostos anti-sentido curtos compreendendo uma seqüência de nucleotídeos conforme determinado nas Tabelas 16, 17, 18, e 19 podem compreender, independentemente, uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Compostos anti-sentido descrito pelo número Isis (Isis Nº) indicaem uma combinação de seqüência de nucleobases e uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase.

A Tabelas 16 e 17 ilustra exemplos de compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 11. A Tabela 16 ilustra compostos anti-sentido curtos que são 100% complementares à SEQ ID NO: 11. A Tabela 17 ilustra compostos anti-sentido curtos que têm uma ou duas combinações inadequadas com respeito à SEQ ID NO: 11. A Tabela 18 ilustra compostos anti-sentido curtos que são 100% complementares à SEQ ID NO: 12. A Tabela 19 ilustra compostos anti-sentido curtos que têm 1 ou 2 combinações

inadequadas com respeito à SEQ ID NO: 12. A coluna com título 'motivo de gápmero' indica o motivo asa-gap-asa de cada compostos anti-sentido curtos. O segmento de gap compreende 2'-desoxinucleotídeos e cada nucleotídeo de cada segmento de asa compreende um açúcar 2'-modificado. O açúcar 2'-modificado em particular também é indicado na coluna de 'motivo de gápmero'. Por exemplo, '2-10-2 MOE' significa um motivo de gápmero 2-10-2, onde um segmento de gap de dez 2'-desoxinucleotídeos é flanqueado por segmentos de asa de dois nucleotídeos, onde os nucleotídeos dos segmentos de asa são nucleotídeos 2'-MOE. Ligações internucleosídeos são fosforotioato. Os compostos anti-sentido curtos compreendem 5-metilcitidina ao invés de citosina não modificada, a menos que "citosina não modificada" seja listada na coluna de motivo de gápmero, em cujo caso as citosinas indicadas são citosinas não modificadas. Por exemplo, "5-mC em gap somente" indica que o segmento de gap tem 5-metilcitosinas, ao passo que os segmentos de asa têm citosinas não modificadas.

Tabela 16: Compostos Anti-sentido Curtos dirigidos para SEQ ID NO: 11

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147022	177	188	TTGTCGATCTCC	1-10-1 MOE	886
147023	178	189	CTTGTCGATCTC	1-10-1 MOE	859
147024	179	190	CCTTGTCGATCT	1-10-1 MOE	853
147019	195	206	TCGATCTCCTCG	1-10-1 MOE	877
147020	196	207	GTCGATCTCCTC	1-10-1 MOE	868
147021	197	208	TGTCGATCTCCT	1-10-1 MOE	882
147022	198	209	TTGTCGATCTCC	1-10-1 MOE	886
147023	199	210	CTTGTCGATCTC	1-10-1 MOE	859

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147024	200	211	CCTTGTCGATCT	1-10-1 MOE	853
147025	201	212	GCCTTGTCGATC	1-10-1 MOE	865
147026	202	213	AGCCTTGTCGAT	1-10-1 MOE	835
147027	203	214	CAGCCTTGTCGA	1-10-1 MOE	843
147028	204	215	CCAGCCTTGTCG	1-10-1 MOE	846
147073	204	215	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147029	205	216	CCCAGCCTTGTC	1-10-1 MOE	848
147030	206	217	TCCCAGCCTTGT	1-10-1 MOE	874
147036	212	223	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849
147037	213	224	GCCCAGTTCCCA	1-10-1 MOE	863
147038	214	225	CGCC-CAGTTCCC	1-10-1 MOE	855
147039	215	226	CCGCC-CAGTTCC	1-10-1 MOE	850
147040	216	227	GCCGCC-CAGTTC	1-10-1 MOE	864
147041	217	228	AGCCGCC-CAGTT	1-10-1 MOE	834
147073	311	322	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147042	323	334	GGTCAAA-AGGGC	1-10-1 MOE	866
147043	324	335	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147044	325	336	GTGGTCAAA-AGG	1-10-1 MOE	869
147045	326	337	TGTGGTCAAAAG	1-10-1 MOE	883

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147046	327	338	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147047	328	339	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147051	332	343	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147052	333	344	ATCCGACTGTGG	1-10-1 MOE	837
147053	334	345	AATCCGACTGTG	1-10-1 MOE	829
147054	335	346	TAATCCGACTGT	1-10-1 MOE	871
147055	336	347	TTAATCCGACTG	1-10-1 MOE	884
147056	337	348	TTTAATCCGACT	1-10-1 MOE	887
147057	338	349	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147058	339	350	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147059	340	351	CAATTTAATCCG	1-10-1 MOE	840
147060	341	352	GCAATTTAATCC	1-10-1 MOE	861
147061	342	353	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147045	679	690	TGTGGTCAAAAG	1-10-1 MOE	883
147046	680	691	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147045	787	798	TGTGGTCAAAAG	1-10-1 MOE	883
147046	788	799	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147066	816	827	CCTGCACT-GACG	1-10-1 MOE	851
404131	992	1005	ACCTTCGATCA-CAG	2-10-2 MOE	831

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147062	1024	1035	CACTGACGAGTC	1-10-1 MOE	841
147063	1025	1036	GCACTGAC-GAGT	1-10-1 MOE	862
147064	1026	1037	TGCACTGAC-GAG	1-10-1 MOE	880
147065	1027	1038	CTGCACTGACGA	1-10-1 MOE	857
147066	1028	1039	CCTGCACT-GACG	1-10-1 MOE	851
147067	1029	1040	TCCTGCACTGAC	1-10-1 MOE	876
147068	1030	1041	ATCCTGCACTGA	1-10-1 MOE	838
147069	1031	1042	GATCCTGCACTG	1-10-1 MOE	860
147070	1032	1043	TGATCCTGCACT	1-10-1 MOE	878
147071	1033	1044	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147072	1034	1045	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147073	1035	1046	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147067	1199	1210	TCCTGCACTGAC	1-10-1 MOE	876
147040	1288	1299	GCCGCC-CAGTTC	1-10-1 MOE	864
147040	1396	1407	GCCGCC-CAGTTC	1-10-1 MOE	864
147022	1868	1879	TTGTCGATCTCC	1-10-1 MOE	886
147023	1869	1880	CTTGTCGATCTC	1-10-1 MOE	859
147024	1870	1881	CCTTGTCGATCT	1-10-1 MOE	853
147019	1886	1897	TCGATCTCCTCG	1-10-1 MOE	877

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147020	1887	1898	GTCGATCTCCTC	1-10-1 MOE	868
147021	1888	1899	TGTCGATCTCCT	1-10-1 MOE	882
147022	1889	1900	TTGTCGATCTCC	1-10-1 MOE	886
147023	1890	1901	CTTGTCGATCTC	1-10-1 MOE	859
147025	1892	1903	GCCTTGTCGATC	1-10-1 MOE	865
147027	1894	1905	CAGCCTTGTCGA	1-10-1 MOE	843
147028	1895	1906	CCAGCCTTGTCG	1-10-1 MOE	846
147030	1897	1908	TCCCAGCCTTGT	1-10-1 MOE	874
147037	1904	1915	GCCCAGTTCCCA	1-10-1 MOE	863
147038	1905	1916	CGCC-CAGTTCCC	1-10-1 MOE	855
147040	1907	1918	GCCGCC-CAGTTC	1-10-1 MOE	864
147041	1908	1919	AGCCGCC-CAGTT	1-10-1 MOE	834
147022	1976	1987	TTGTCGATCTCC	1-10-1 MOE	886
147023	1977	1988	CTTGTCGATCTC	1-10-1 MOE	859
147024	1978	1989	CCTTGTCGATCT	1-10-1 MOE	853
147020	1995	2006	GTCGATCTCCTC	1-10-1 MOE	868
147021	1996	2007	TGTCGATCTCCT	1-10-1 MOE	882
147022	1997	2008	TTGTCGATCTCC	1-10-1 MOE	886
147023	1998	2009	CTTGTCGATCTC	1-10-1 MOE	859

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147024	1999	2010	CCTTGTCGATCT	1-10-1 MOE	853
147025	2000	2011	GCCTTGTCGATC	1-10-1 MOE	865
147026	2001	2012	AGCCTTGTCGAT	1-10-1 MOE	835
147027	2002	2013	CAGCCTTGTCGA	1-10-1 MOE	843
147028	2003	2014	CCAGCCTTGTCG	1-10-1 MOE	846
147029	2004	2015	CCCAGCCTTGTC	1-10-1 MOE	848
147030	2005	2016	TCCCAGCCTTGT	1-10-1 MOE	874
147036	2011	2022	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849
147037	2012	2023	GCCCAGTTCCCA	1-10-1 MOE	863
147038	2013	2024	CGCC-CAGTTCCC	1-10-1 MOE	855
147039	2014	2025	CCGCC-CAGTTCC	1-10-1 MOE	850
147040	2015	2026	GCCGCC-CAGTTC	1-10-1 MOE	864
147041	2016	2027	AGCCGCC-CAGTT	1-10-1 MOE	834
404199	2366	2379	GGTCATGCA-CAGGC	2-10-2 MOE	867
404134	2369	2382	TCAGGTCATG-CACA	2-10-2 MOE	873
404132	2548	2561	CCTTGGA-ATGTCTG	2-10-2 MOE	852
147020	2613	2624	GTCGATCTCCTC	1-10-1 MOE	868
147020	2721	2732	GTCGATCTCCTC	1-10-1 MOE	868
404133	3289	3302	TATTCCATGGC-CAT	2-10-2 MOE	872

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147032	6220	6231	GTTCCCAGCCTT	1-10-1 MOE	870
147033	6221	6232	AGTTCCCAGCCT	1-10-1 MOE	836
147034	6222	6233	CAGTTCCCAGCC	1-10-1 MOE	844
147044	6288	6299	GTGGTCAAA-AGG	1-10-1 MOE	869
147045	6289	6300	TGTGGTCAAAAG	1-10-1 MOE	883
147032	6329	6340	GTTCCCAGCCTT	1-10-1 MOE	870
147033	6330	6341	AGTTCCCAGCCT	1-10-1 MOE	836
147034	6331	6342	CAGTTCCCAGCC	1-10-1 MOE	844
147044	6397	6408	GTGGTCAAA-AGG	1-10-1 MOE	869
147045	6398	6409	TGTGGTCAAAAG	1-10-1 MOE	883
147058	7057	7068	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147059	7058	7069	CAATTTAATCCG	1-10-1 MOE	840
147060	7059	7070	GCAATTTAATCC	1-10-1 MOE	861
147058	7166	7177	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147059	7167	7178	CAATTTAATCCG	1-10-1 MOE	840
147041	8084	8095	AGCCGCC-CAGTT	1-10-1 MOE	834
147041	8192	8203	AGCCGCC-CAGTT	1-10-1 MOE	834
147027	8630	8641	CAGCCTTGTCGA	1-10-1 MOE	843
147028	8631	8642	CCAGCCTTGTCG	1-10-1 MOE	846

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147027	8738	8749	CAGCCTTGTCGA	1-10-1 MOE	843
147028	8739	8750	CCAGCCTTGTCG	1-10-1 MOE	846
147043	10957	10968	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147044	10958	10969	GTGGTCAAA-AGG	1-10-1 MOE	869
147043	11065	11076	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147044	11066	11077	GTGGTCAAA-AGG	1-10-1 MOE	869
147071	11605	11616	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147070	11611	11622	TGATCCTGCACT	1-10-1 MOE	878
147071	11612	11623	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147072	12294	12305	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147072	12299	12310	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147030	12805	12816	TCCCAGCCTTGT	1-10-1 MOE	874
147031	12806	12817	TTCCCAGCCTTG	1-10-1 MOE	885
147053	12939	12950	AATCCGACTGTG	1-10-1 MOE	829
147030	12986	12997	TCCCAGCCTTGT	1-10-1 MOE	874
147031	12987	12998	TTCCCAGCCTTG	1-10-1 MOE	885
147053	13120	13131	AATCCGACTGTG	1-10-1 MOE	829
147051	13162	13173	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147061	13316	13327	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147047	13339	13350	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147029	14058	14069	CCCAGCCTTGTC	1-10-1 MOE	848
147029	14239	14250	CCCAGCCTTGTC	1-10-1 MOE	848
147067	15560	15571	TCCTGCACTGAC	1-10-1 MOE	876
147068	15561	15572	ATCCTGCACTGA	1-10-1 MOE	838
147067	15742	15753	TCCTGCACTGAC	1-10-1 MOE	876
147069	15744	15755	GATCCTGCACTG	1-10-1 MOE	860
147042	16561	16572	GGTCAAA-AGGGC	1-10-1 MOE	866
147042	16727	16738	GGTCAAA-AGGGC	1-10-1 MOE	866
147030	17619	17630	TCCCAGCCTTGT	1-10-1 MOE	874
147064	17762	17773	TGCACTGAC-GAG	1-10-1 MOE	880
147030	17787	17798	TCCCAGCCTTGT	1-10-1 MOE	874
147064	17930	17941	TGCACTGAC-GAG	1-10-1 MOE	880
147042	19201	19212	GGTCAAA-AGGGC	1-10-1 MOE	866
147042	19369	19380	GGTCAAA-AGGGC	1-10-1 MOE	866
147027	21190	21201	CAGCCTTGTCGA	1-10-1 MOE	843
147028	21191	21202	CCAGCCTTGTCG	1-10-1 MOE	846
147027	21358	21369	CAGCCTTGTCGA	1-10-1 MOE	843
147028	21359	21370	CCAGCCTTGTCG	1-10-1 MOE	846

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147070	22021	22032	TGATCCTGCACT	1-10-1 MOE	878
147070	22189	22200	TGATCCTGCACT	1-10-1 MOE	878
147047	22606	22617	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147043	24318	24329	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147044	24319	24330	GTGGTCAAA-AGG	1-10-1 MOE	869
147045	24320	24331	TGTGGTCAAAAG	1-10-1 MOE	883
147046	24321	24332	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147043	24486	24497	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147044	24487	24498	GTGGTCAAA-AGG	1-10-1 MOE	869
147046	24489	24500	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147047	24490	24501	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147040	25065	25076	GCCGCC-CAGTTC	1-10-1 MOE	864
147041	25066	25077	AGCCGCC-CAGTT	1-10-1 MOE	834
147046	25160	25171	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147039	25232	25243	CCGCC-CAGTTCC	1-10-1 MOE	850
147040	25233	25244	GCCGCC-CAGTTC	1-10-1 MOE	864
147041	25234	25245	AGCCGCC-CAGTT	1-10-1 MOE	834
147046	25328	25339	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147057	25508	25519	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147061	25512	25523	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147057	25676	25687	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147069	28878	28889	GATCCTGCACTG	1-10-1 MOE	860
147070	28879	28890	TGATCCTGCACT	1-10-1 MOE	878
147053	30133	30144	AATCCGACTGTG	1-10-1 MOE	829
147053	30278	30289	AATCCGACTGTG	1-10-1 MOE	829
147054	30864	30875	TAATCCGACTGT	1-10-1 MOE	871
147043	30985	30996	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147054	31011	31022	TAATCCGACTGT	1-10-1 MOE	871
147043	31133	31144	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147036	32233	32244	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849
147072	32372	32383	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147072	32520	32531	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147069	33056	33067	GATCCTGCACTG	1-10-1 MOE	860
147070	33057	33068	TGATCCTGCACT	1-10-1 MOE	878
147071	33058	33069	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147051	33126	33137	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147070	33205	33216	TGATCCTGCACT	1-10-1 MOE	878
147071	33206	33217	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147051	33274	33285	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147046	33318	33329	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147049	33321	33332	CGACTGTGGTCA	1-10-1 MOE	854
147051	33323	33334	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147046	33466	33477	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147047	33467	33478	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147051	33471	33482	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147046	33640	33651	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147051	33645	33656	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147046	33788	33799	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147051	33793	33804	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147059	35437	35448	CAATTTAATCCG	1-10-1 MOE	840
147060	35438	35449	GCAATTTAATCC	1-10-1 MOE	861
147060	35586	35597	GCAATTTAATCC	1-10-1 MOE	861
147021	36093	36104	TGTCGATCTCCT	1-10-1 MOE	882
147061	36250	36261	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147061	36398	36409	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147073	37485	37496	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147073	37633	37644	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147043	40214	40225	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147061	40353	40364	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147043	40362	40373	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147061	40501	40512	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147031	42527	42538	TTCCCAGCCTTG	1-10-1 MOE	885
147032	42528	42539	GTTCCCAGCCTT	1-10-1 MOE	870
147034	42530	42541	CAGTTCCCAGCC	1-10-1 MOE	844
147031	42675	42686	TTCCCAGCCTTG	1-10-1 MOE	885
147032	42676	42687	GTTCCCAGCCTT	1-10-1 MOE	870
147033	42677	42688	AGTTCCCAGCCT	1-10-1 MOE	836
147034	42678	42689	CAGTTCCCAGCC	1-10-1 MOE	844
147074	43848	43859	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
147074	43996	44007	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
147051	45402	45413	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147051	45550	45561	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147074	46125	46136	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
147057	46313	46324	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147058	46314	46325	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147059	46315	46326	CAATTTAATCCG	1-10-1 MOE	840

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147061	46317	46328	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147057	46461	46472	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147059	46463	46474	CAATTTAATCCG	1-10-1 MOE	840
147061	46465	46476	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147058	47413	47424	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147073	48221	48232	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147073	48369	48380	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147074	48370	48381	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
147027	48566	48577	CAGCCTTGTCGA	1-10-1 MOE	843
147027	48714	48725	CAGCCTTGTCGA	1-10-1 MOE	843
147028	48715	48726	CCAGCCTTGTCG	1-10-1 MOE	846
147067	49050	49061	TCCTGCACTGAC	1-10-1 MOE	876
147068	49051	49062	ATCCTGCACTGA	1-10-1 MOE	838
147067	49198	49209	TCCTGCACTGAC	1-10-1 MOE	876
147073	49524	49535	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147073	49672	49683	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147074	49673	49684	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
147036	50421	50432	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849
147036	52292	52303	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147037	52293	52304	GCCCAGTTCCCA	1-10-1 MOE	863
147036	52438	52449	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849
147037	52439	52450	GCCCAGTTCCCA	1-10-1 MOE	863
147034	53148	53159	CAGTTCCCAGCC	1-10-1 MOE	844
147034	53294	53305	CAGTTCCCAGCC	1-10-1 MOE	844
147042	53445	53456	GGTCAAA-AGGGC	1-10-1 MOE	866
147043	53446	53457	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147044	53447	53458	GTGGTCAAA-AGG	1-10-1 MOE	869
147042	53591	53602	GGTCAAA-AGGGC	1-10-1 MOE	866
147030	53592	53603	TCCCAGCCTTGT	1-10-1 MOE	874
147043	53592	53603	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147031	53593	53604	TTCCCAGCCTTG	1-10-1 MOE	885
147044	53593	53604	GTGGTCAAA-AGG	1-10-1 MOE	869
147030	53738	53749	TCCCAGCCTTGT	1-10-1 MOE	874
147031	53739	53750	TTCCCAGCCTTG	1-10-1 MOE	885
147040	53783	53794	GCCGCC-CAGTTC	1-10-1 MOE	864
147041	53784	53795	AGCCGCC-CAGTT	1-10-1 MOE	834
147041	53930	53941	AGCCGCC-CAGTT	1-10-1 MOE	834
147042	55008	55019	GGTCAAA-AGGGC	1-10-1 MOE	866

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147043	55009	55020	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147042	55154	55165	GGTCAAA-AGGGC	1-10-1 MOE	866
147043	55155	55166	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147058	55281	55292	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147058	55427	55438	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147019	55682	55693	TCGATCTCCTCG	1-10-1 MOE	877
147021	55684	55695	TGTCGATCTCCT	1-10-1 MOE	882
147021	55830	55841	TGTCGATCTCCT	1-10-1 MOE	882
147054	56275	56286	TAATCCGACTGT	1-10-1 MOE	871
147055	56276	56287	TTAATCCGACTG	1-10-1 MOE	884
147056	56277	56288	TTTAATCCGACT	1-10-1 MOE	887
147058	56279	56290	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147059	56280	56291	CAATTTAATCCG	1-10-1 MOE	840
147060	56281	56292	GCAATTTAATCC	1-10-1 MOE	861
147061	56282	56293	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147051	56418	56429	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147053	56420	56431	AATCCGACTGTG	1-10-1 MOE	829
147054	56421	56432	TAATCCGACTGT	1-10-1 MOE	871
147055	56422	56433	TTAATCCGACTG	1-10-1 MOE	884

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147056	56423	56434	TTTAATCCGACT	1-10-1 MOE	887
147057	56424	56435	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147058	56425	56436	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147061	56428	56439	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147045	57118	57129	TGTGGTCAAAAG	1-10-1 MOE	883
147045	57264	57275	TGTGGTCAAAAG	1-10-1 MOE	883
147046	57265	57276	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147071	58028	58039	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147071	58174	58185	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147043	61111	61122	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147071	61130	61141	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147020	61226	61237	GTCGATCTCCTC	1-10-1 MOE	868
147043	61257	61268	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147071	61276	61287	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147035	61277	61288	CCAGTTCCCAGC	1-10-1 MOE	847
147036	61278	61289	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849
147037	61279	61290	GCCCAGTTCCCA	1-10-1 MOE	863
147038	61280	61291	CGCC-CAGTTCCC	1-10-1 MOE	855
147039	61281	61292	CCGCC-CAGTTCC	1-10-1 MOE	850

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147040	61282	61293	GCCGCC-CAGTTC	1-10-1 MOE	864
147071	61309	61320	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147020	61372	61383	GTCGATCTCCTC	1-10-1 MOE	868
147034	61422	61433	CAGTTCCCAGCC	1-10-1 MOE	844
147035	61423	61434	CCAGTTCCCAGC	1-10-1 MOE	847
147036	61424	61435	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849
147037	61425	61436	GCCCAGTTCCCA	1-10-1 MOE	863
147038	61426	61437	CGCC-CAGTTCCC	1-10-1 MOE	855
147040	61428	61439	GCCGCC-CAGTTC	1-10-1 MOE	864
147071	61455	61466	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147073	62003	62014	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147073	62149	62160	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147066	63065	63076	CCTGCACT-GACG	1-10-1 MOE	851
147068	63067	63078	ATCCTGCACTGA	1-10-1 MOE	838
147069	63146	63157	GATCCTGCACTG	1-10-1 MOE	860
147062	63207	63218	CACTGACGAGTC	1-10-1 MOE	841
147066	63211	63222	CCTGCACT-GACG	1-10-1 MOE	851
147057	64054	64065	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147036	64538	64549	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147037	64539	64550	GCCCAGTTCCCA	1-10-1 MOE	863
147037	64685	64696	GCCCAGTTCCCA	1-10-1 MOE	863
147066	64864	64875	CCTGCACT-GACG	1-10-1 MOE	851
147067	64865	64876	TCCTGCACTGAC	1-10-1 MOE	876
147066	65010	65021	CCTGCACT-GACG	1-10-1 MOE	851
147067	65011	65022	TCCTGCACTGAC	1-10-1 MOE	876
147045	65017	65028	TGTGGTCAAAAG	1-10-1 MOE	883
147045	65163	65174	TGTGGTCAAAAG	1-10-1 MOE	883
147046	65164	65175	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147068	65408	65419	ATCCTGCACTGA	1-10-1 MOE	838
147071	65411	65422	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147069	65549	65560	GATCCTGCACTG	1-10-1 MOE	860
147068	65554	65565	ATCCTGCACTGA	1-10-1 MOE	838
147071	65557	65568	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147029	67741	67752	CCCAGCCTTGTC	1-10-1 MOE	848
147030	67742	67753	TCCCAGCCTTGT	1-10-1 MOE	874
147031	67743	67754	TTCCCAGCCTTG	1-10-1 MOE	885
147028	67886	67897	CCAGCCTTGTCG	1-10-1 MOE	846
147029	67887	67898	CCCAGCCTTGTC	1-10-1 MOE	848

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147030	67888	67899	TCCCAGCCTTGT	1-10-1 MOE	874
147031	67889	67900	TTCCCAGCCTTG	1-10-1 MOE	885
147043	68867	68878	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147044	68868	68879	GTGGTCAAA-AGG	1-10-1 MOE	869
147045	68869	68880	TGTGGTCAAAAG	1-10-1 MOE	883
147043	69013	69024	TGGTCAAA-AGGG	1-10-1 MOE	881
147044	69014	69025	GTGGTCAAA-AGG	1-10-1 MOE	869
147045	69015	69026	TGTGGTCAAAAG	1-10-1 MOE	883
147046	69016	69027	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147071	69519	69530	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147072	69520	69531	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147073	69521	69532	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147071	69665	69676	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147072	69666	69677	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147073	69667	69678	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147074	69668	69679	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
147066	69869	69880	CCTGCACT-GACG	1-10-1 MOE	851
147066	70015	70026	CCTGCACT-GACG	1-10-1 MOE	851
147023	70465	70476	CTTGTCGATCTC	1-10-1 MOE	859

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147023	70611	70622	CTTGTCGATCTC	1-10-1 MOE	859
147062	70615	70626	CACTGACGAGTC	1-10-1 MOE	841
147063	70616	70627	GCACTGAC-GAGT	1-10-1 MOE	862
147064	70617	70628	TGCACTGAC-GAG	1-10-1 MOE	880
147065	70618	70629	CTGCACTGACGA	1-10-1 MOE	857
147066	70619	70630	CCTGCACT-GACG	1-10-1 MOE	851
147063	70762	70773	GCACTGAC-GAGT	1-10-1 MOE	862
147064	70763	70774	TGCACTGAC-GAG	1-10-1 MOE	880
147065	70764	70775	CTGCACTGACGA	1-10-1 MOE	857
147066	70765	70776	CCTGCACT-GACG	1-10-1 MOE	851
147072	70998	71009	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147073	70999	71010	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147072	71144	71155	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147073	71145	71156	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147074	71146	71157	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
147037	71351	71362	GCCCAGTTCCCA	1-10-1 MOE	863
147038	71352	71363	CGCC-CAGTTCCC	1-10-1 MOE	855
147039	71353	71364	CCGCC-CAGTTCC	1-10-1 MOE	850
147037	71497	71508	GCCCAGTTCCCA	1-10-1 MOE	863

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147038	71498	71509	CGCC-CAGTTCCC	1-10-1 MOE	855
147039	71499	71510	CCGCC-CAGTTCC	1-10-1 MOE	850
147061	71641	71652	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147061	71787	71798	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879

Tabela 17: Compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 11 e tendo 1 ou 2 combinações inadequadas

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147022	177	188	TTGTCGATCTCC	1-10-1 MOE	886
147023	178	189	CTTGTCGATCTC	1-10-1 MOE	859
147020	196	207	GTCGATCTCCTC	1-10-1 MOE	868
147022	198	209	TTGTCGATCTCC	1-10-1 MOE	886
147024	200	211	CCTTGTCGATCT	1-10-1 MOE	853
147026	202	213	AGCCTTGTCGAT	1-10-1 MOE	835
147028	204	215	CCAGCCTTGTCG	1-10-1 MOE	846
147029	205	216	CCCAGCCTTGTC	1-10-1 MOE	848
147030	206	217	TCCCAGCCTTGT	1-10-1 MOE	874
147036	212	223	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849
147073	311	322	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147046	327	338	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147047	328	339	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147048	329	340	GACTGTGGTCAA	1-10-1 MOE	888
147049	330	341	CGACTGTGGTCA	1-10-1 MOE	854
147050	331	342	CCGACTGTGGTC	1-10-1 MOE	889
147051	332	343	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147052	333	344	ATCCGACTGTGG	1-10-1 MOE	837
147053	334	345	AATCCGACTGTG	1-10-1 MOE	829
147054	335	346	TAATCCGACTGT	1-10-1 MOE	871
147055	336	347	TTAATCCGACTG	1-10-1 MOE	884

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147056	337	348	TTTAATCCGACT	1-10-1 MOE	887
147057	338	349	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147058	339	350	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147060	341	352	GCAATTTAATCC	1-10-1 MOE	861
147061	342	353	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147062	1024	1035	CACTGACGAGTC	1-10-1 MOE	841
147063	1025	1036	GCACTGACGAGT	1-10-1 MOE	862
147068	1030	1041	ATCCTGCACTGA	1-10-1 MOE	838
147071	1033	1044	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147073	1035	1046	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147074	1036	1047	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
147067	1091	1102	TCCTGCACTGAC	1-10-1 MOE	876
147024	1891	1902	CCTTGTCGATCT	1-10-1 MOE	853
147026	1893	1904	AGCCTTGTCGAT	1-10-1 MOE	835
147029	1896	1907	CCCAGCCTTGTC	1-10-1 MOE	848
147036	1903	1914	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849
147039	1906	1917	CCGCCCAGTTCC	1-10-1 MOE	850
147019	1994	2005	TCGATCTCCTCG	1-10-1 MOE	877
401385	2815	2828	CC-CAGTGGGTTTGA	2-10-2 MOE	890
147033	5265	5276	AGTTCCCAGCCT	1-10-1 MOE	836
147033	5373	5384	AGTTCCCAGCCT	1-10-1 MOE	836
147060	7168	7179	GCAATTTAATCC	1-10-1 MOE	861
147053	10527	10538	AATCCGACTGTG	1-10-1 MOE	829
147053	10635	10646	AATCCGACTGTG	1-10-1 MOE	829
147070	11604	11615	TGATCCTGCACT	1-10-1 MOE	878
147071	11612	11623	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147072	12294	12305	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147072	12299	12310	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147052	12938	12949	ATCCGACTGTGG	1-10-1 MOE	837
147052	13119	13130	ATCCGACTGTGG	1-10-1 MOE	837

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147047	13158	13169	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147048	13159	13170	GACTGTGGTCAA	1-10-1 MOE	888
147049	13160	13171	CGACTGTGGTCA	1-10-1 MOE	854
147048	13340	13351	GACTGTGGTCAA	1-10-1 MOE	888
147049	13341	13352	CGACTGTGGTCA	1-10-1 MOE	854
147051	13343	13354	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147061	13497	13508	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147069	15562	15573	GATCCTGCACTG	1-10-1 MOE	860
147068	15743	15754	ATCCTGCACTGA	1-10-1 MOE	838
147049	17181	17192	CGACTGTGGTCA	1-10-1 MOE	854
147049	17349	17360	CGACTGTGGTCA	1-10-1 MOE	854
147047	22438	22449	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147047	24322	24333	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147045	24488	24499	TGTGGTCAAAAG	1-10-1 MOE	883
147039	25064	25075	CCGCCCAGTTCC	1-10-1 MOE	850
147057	25508	25519	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147057	25676	25687	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147061	25680	25691	TGCAATTTAATC	1-10-1 MOE	879
147069	28731	28742	GATCCTGCACTG	1-10-1 MOE	860
147052	30132	30143	ATCCGACTGTGG	1-10-1 MOE	837
147052	30277	30288	ATCCGACTGTGG	1-10-1 MOE	837
147036	32085	32096	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849
147072	32520	32531	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147071	33058	33069	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147050	33125	33136	CCGACTGTGGTC	1-10-1 MOE	889
147069	33204	33215	GATCCTGCACTG	1-10-1 MOE	860
147050	33273	33284	CCGACTGTGGTC	1-10-1 MOE	889
147047	33319	33330	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147050	33322	33333	CCGACTGTGGTC	1-10-1 MOE	889
147052	33324	33335	ATCCGACTGTGG	1-10-1 MOE	837
147049	33469	33480	CGACTGTGGTCA	1-10-1 MOE	854
147050	33470	33481	CCGACTGTGGTC	1-10-1 MOE	889

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147052	33472	33483	ATCCGACTGTGG	1-10-1 MOE	837
147047	33641	33652	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147047	33789	33800	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147059	35585	35596	CAATTTAATCCG	1-10-1 MOE	840
147021	36241	36252	TGTCGATCTCCT	1-10-1 MOE	882
147073	37633	37644	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147033	42529	42540	AGTTCCCAGCCT	1-10-1 MOE	836
147050	45401	45412	CCGACTGTGGTC	1-10-1 MOE	889
147050	45549	45560	CCGACTGTGGTC	1-10-1 MOE	889
147074	46125	46136	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
147057	46313	46324	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147058	46462	46473	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147058	47413	47424	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147058	47561	47572	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147073	48221	48232	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147073	48369	48380	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147028	48567	48578	CCAGCCTTGTCG	1-10-1 MOE	846
147068	49199	49210	ATCCTGCACTGA	1-10-1 MOE	838
147036	50273	50284	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849
147040	53929	53940	GCCGCCCAGTTC	1-10-1 MOE	864
147047	54769	54780	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147048	54770	54781	GACTGTGGTCAA	1-10-1 MOE	888
147047	54915	54926	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147048	54916	54927	GACTGTGGTCAA	1-10-1 MOE	888
147019	55828	55839	TCGATCTCCTCG	1-10-1 MOE	877
147047	56268	56279	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147048	56269	56280	GACTGTGGTCAA	1-10-1 MOE	888
147049	56270	56281	CGACTGTGGTCA	1-10-1 MOE	854
147050	56271	56282	CCGACTGTGGTC	1-10-1 MOE	889
147051	56272	56283	TCCGACTGTGGT	1-10-1 MOE	875
147052	56273	56284	ATCCGACTGTGG	1-10-1 MOE	837
147053	56274	56285	AATCCGACTGTG	1-10-1 MOE	829

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147056	56277	56288	TTTAATCCGACT	1-10-1 MOE	887
147057	56278	56289	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147047	56414	56425	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147048	56415	56426	GACTGTGGTCAA	1-10-1 MOE	888
147049	56416	56427	CGACTGTGGTCA	1-10-1 MOE	854
147050	56417	56428	CCGACTGTGGTC	1-10-1 MOE	889
147052	56419	56430	ATCCGACTGTGG	1-10-1 MOE	837
147057	56424	56435	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147058	56425	56436	AATTTAATCCGA	1-10-1 MOE	830
147059	56426	56437	CAATTTAATCCG	1-10-1 MOE	840
147060	56427	56438	GCAATTTAATCC	1-10-1 MOE	861
147046	57119	57130	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147071	58174	58185	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147071	61130	61141	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147034	61276	61287	CAGTTCCCAGCC	1-10-1 MOE	844
147071	61309	61320	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147039	61427	61438	CCGCCCAGTTCC	1-10-1 MOE	850
147071	61455	61466	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147073	62003	62014	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147062	63061	63072	CACTGACGAGTC	1-10-1 MOE	841
147068	63213	63224	ATCCTGCACTGA	1-10-1 MOE	838
147069	63292	63303	GATCCTGCACTG	1-10-1 MOE	860
147057	64054	64065	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147057	64200	64211	ATTTAATCCGAC	1-10-1 MOE	839
147070	64427	64438	TGATCCTGCACT	1-10-1 MOE	878
147070	64573	64584	TGATCCTGCACT	1-10-1 MOE	878
147036	64684	64695	CCCAGTTCCCAG	1-10-1 MOE	849
147046	65018	65029	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147071	65557	65568	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147069	65695	65706	GATCCTGCACTG	1-10-1 MOE	860
147047	66163	66174	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147047	66309	66320	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147028	67740	67751	CCAGCCTTGTCG	1-10-1 MOE	846
147046	68870	68881	CTGTGGTCAAAA	1-10-1 MOE	858
147047	68871	68882	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147048	68872	68883	GACTGTGGTCAA	1-10-1 MOE	888
147049	68873	68884	CGACTGTGGTCA	1-10-1 MOE	854
147047	69017	69028	ACTGTGGTCAAA	1-10-1 MOE	833
147048	69018	69029	GACTGTGGTCAA	1-10-1 MOE	888
147049	69019	69030	CGACTGTGGTCA	1-10-1 MOE	854
147071	69519	69530	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147073	69521	69532	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147071	69665	69676	CTGATCCTGCAC	1-10-1 MOE	856
147072	69666	69677	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147024	70466	70477	CCTTGTCGATCT	1-10-1 MOE	853
147024	70612	70623	CCTTGTCGATCT	1-10-1 MOE	853
147062	70761	70772	CACTGACGAGTC	1-10-1 MOE	841
147072	70998	71009	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147073	70999	71010	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147072	71144	71155	ACTGATCCTGCA	1-10-1 MOE	832
147073	71145	71156	CACTGATCCTGC	1-10-1 MOE	842
147048	71366	71377	GACTGTGGTCAA	1-10-1 MOE	888
147048	71512	71523	GACTGTGGTCAA	1-10-1 MOE	888

Tabela 18: Compostos Anti-sentido Curtos dirigidos para SEQ ID NO: 12

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398163	20	31	ATGTCAACCGGC	1-10-1 MOE	908
384545	23	34	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
147705	159	170	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147703	245	256	TGGCTTCATGTC	1-10-1 MOE	971
398090	283	296	TTGTTCTTAGGA-AG	2-10-2 MOE	972
147704	285	296	TTGTTCTTAGGA	1-10-1 MOE	1012
147705	291	302	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147709	311	322	CCATTTTTATCA	1-10-1 MOE	978
147733	349	360	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
147707	360	371	TAGTCATTATCT	1-10-1 MOE	977
147708	366	377	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
390030	381	392	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147709	386	397	CCATTTTTATCA	1-10-1 MOE	978
147081	393	404	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
398091	393	406	GGGCTTCTTC-CATT	2-10-2 MOE	979
398166	395	406	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147709	418	429	CCATTTTTATCA	1-10-1 MOE	978
147711	425	436	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147712	461	472	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147713	466	477	CTCCCACACCAT	1-10-1 MOE	985
147714	471	482	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
147715	496	507	GTTGAGCATGAC	1-10-1 MOE	1077
147716	521	532	TTAACGAGCCTT	1-10-1 MOE	949
147717	574	585	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147717	607	618	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147708	612	623	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
147718	621	632	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
147746	625	636	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398167	704	715	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398092	705	718	AGTCAGGC-CATGTG	2-10-2 MOE	1060
147723	715	726	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
398093	758	771	TCGGACTTTGAA-AA	2-10-2 MOE	1009
398168	760	771	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
147738	780	791	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
398094	848	861	ATCAGCCAGA-CAGA	2-10-2 MOE	1010
398169	849	860	TCAGCCAGACAG	1-10-1 MOE	909

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398164	873	884	TTGTCGATCTGC	1-10-1 MOE	1014
147735	973	984	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
147737	984	995	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
368369	1025	1040	TCCTGCACT-GACGAGT	3-10-3 MOE	893
368372	1031	1046	CACTGATCCTG-CACTG	3-10-3 MOE	894
368353	1033	1046	CACTGATCCTG-CAC	2-10-2 MOE	1007
368354	1035	1048	TCCACT-GATCCTGC	2-10-2 MOE	1024
368388	1035	1050	CTTCCACT-GATCCTTA	3-10-3 MOE	895
368355	1036	1049	TTCCACT-GATCCTG	2-10-2 MOE	1025
368356	1037	1050	CTTCCACT-GATCCT	2-10-2 MOE	1027
368376	1037	1052	TCCTTCCACT-GATCCT	3-10-3 MOE	1028
147076	1038	1049	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
368357	1038	1051	CCTTCCACT-GATCC	2-10-2 MOE	1046
147077	1039	1050	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
368358	1039	1052	TCCTTCCACT-GATC	2-10-2 MOE	1031
368378	1039	1054	GCTCCTTC-CACTGATC	3-10-3 MOE	1032
368359	1041	1054	GCTCCTTC-CACTGA	2-10-2 MOE	1033
147080	1042	1053	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147081	1043	1054	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
368360	1043	1056	AAGCTCCTTC-CACT	2-10-2 MOE	1035
368380	1043	1058	GAA-AGCTCCTTCCACT	3-10-3 MOE	896
147082	1044	1055	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
368381	1045	1060	GGGAA-AGCTCCTTCCA	3-10-3 MOE	1037
147739	1107	1118	CGTTTGGGTGGC	1-10-1 MOE	1023
147741	1165	1176	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
398097	1194	1207	GGCAGTCTT-TATCC	2-10-2 MOE	897
147742	1273	1284	AACTTCAGTGTC	1-10-1 MOE	1041
147743	1388	1399	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
147744	1392	1403	AGGAAGGGCTTC	1-10-1 MOE	1043
147745	1398	1409	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
398157	1455	1468	GGAAACA-TACCCTG	2-10-2 MOE	1045
398167	1475	1486	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398092	1476	1489	AGTCAGGC-CATGTG	2-10-2 MOE	1060
368357	1596	1609	CCTTCCACT-GATCC	2-10-2 MOE	1046
398160	1691	1704	GAATAGGTTA-AGGC	2-10-2 MOE	1048
398163	1711	1722	ATGTCAACCGGC	1-10-1 MOE	908
147746	1750	1761	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
389949	1777	1788	GCGCGAGCCCGA	1-10-1 MOE	1061
398161	1790	1803	AACAATGTGTTG-TA	2-10-2 MOE	1049
147746	1799	1810	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398163	1819	1830	ATGTCAACCGGC	1-10-1 MOE	908
389950	1848	1859	CCCTGAAGGTTC	1-10-1 MOE	1063
398164	1889	1900	TTGTCGATCTGC	1-10-1 MOE	1014
147702	1917	1928	CTGGTAAATAGC	1-10-1 MOE	898
147088	1971	1982	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
398102	2003	2016	CTACCTGAG-GATTT	2-10-2 MOE	899
398103	2010	2023	CCCAGTAC-TACCTG	2-10-2 MOE	900

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147737	2386	2397	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
398095	2407	2420	CATCAGCAA-GAGGC	2-10-2 MOE	1011
398106	2441	2454	TGGAAAACTG-CACC	2-10-2 MOE	1068
147745	2497	2508	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
147712	2499	2510	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147712	2607	2618	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147745	2689	2700	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
398167	2706	2717	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398092	2707	2720	AGTCAGGC-CATGTG	2-10-2 MOE	1060
398166	2966	2977	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147091	2992	3003	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004
147092	2993	3004	TGTTCCCTCTAC	1-10-1 MOE	901
389949	3008	3019	GCGCGAGCCCGA	1-10-1 MOE	1061
147087	3149	3160	CCTCTACACCAG	1-10-1 MOE	982
147088	3150	3161	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
398113	3160	3173	AGGAGGTTAA-ACCA	2-10-2 MOE	905
147087	3257	3268	CCTCTACACCAG	1-10-1 MOE	982
147088	3258	3269	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
147737	3591	3602	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
147737	3617	3628	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
147079	3637	3648	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	3638	3649	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
398095	3638	3651	CATCAGCAA-GAGGC	2-10-2 MOE	1011
398106	3672	3685	TGGAAAACTG-CACC	2-10-2 MOE	1068
398107	3678	3691	TATTCCTGGAAA-AC	2-10-2 MOE	902
147691	3806	3817	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147683	3848	3859	GCTTACGATTGT	1-10-1 MOE	922

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147738	3853	3864	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
398167	3926	3937	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398109	3945	3958	CAAGA-AGTGTGGTT	2-10-2 MOE	903
398167	4034	4045	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398110	4083	4096	GTTCCCTTTG-CAGG	2-10-2 MOE	952
398111	4168	4181	GTGAAA-ATGCTGGC	2-10-2 MOE	904
147706	4238	4249	GCTGACATCTCG	1-10-1 MOE	1071
398112	4282	4295	CAGCCTGG-CACCTA	2-10-2 MOE	1072
147746	4315	4326	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398113	4391	4404	AGGAGGTTAA-ACCA	2-10-2 MOE	905
398115	4484	4497	AGTAAA-TATTGGCT	2-10-2 MOE	1076
390030	4491	4502	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
390030	4537	4548	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147703	5034	5045	TGGCTTCATGTC	1-10-1 MOE	971
147684	5035	5046	ACCCAGTCAGGG	1-10-1 MOE	964
398125	5075	5088	CAGTAAGGA-ATTTT	2-10-2 MOE	913
147696	5083	5094	TGGATGATTGGC	1-10-1 MOE	906
147684	5143	5154	ACCCAGTCAGGG	1-10-1 MOE	964
147712	5366	5377	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147714	5416	5427	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
398128	5443	5456	CTAAATTTAGTT-CA	2-10-2 MOE	911
147712	5474	5485	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147746	5498	5509	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147714	5524	5535	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
147736	5600	5611	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147085	5762	5773	TCTACACCAGGT	1-10-1 MOE	961

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147679	5825	5836	CAAAAGGATCCC	1-10-1 MOE	907
390030	6803	6814	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398142	6885	6898	CCAGCACACTG-GAA	2-10-2 MOE	923
398142	6994	7007	CCAGCACACTG-GAA	2-10-2 MOE	923
398166	7306	7317	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147684	7551	7562	ACCCAGTCAGGG	1-10-1 MOE	964
147085	8308	8319	TCTACACCAGGT	1-10-1 MOE	961
147085	8416	8427	TCTACACCAGGT	1-10-1 MOE	961
398163	8473	8484	ATGTCAACCGGC	1-10-1 MOE	908
147718	8523	8534	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
147718	8631	8642	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
147691	8806	8817	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147728	8835	8846	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
147728	8943	8954	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
398169	8946	8957	TCAGCCAGACAG	1-10-1 MOE	909
147742	9060	9071	AACTTCAGTGTC	1-10-1 MOE	1041
404136	9162	9175	TA-AGTGTCCCTTTG	2-10-2 MOE	910
147746	9963	9974	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	9966	9977	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	9969	9980	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	9991	10002	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	10071	10082	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	10074	10085	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	10077	10088	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
390030	10170	10181	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147084	10220	10231	CTACACCAGGTC	1-10-1 MOE	993
390030	10278	10289	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147085	10329	10340	TCTACACCAGGT	1-10-1 MOE	961
147711	10684	10695	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147711	10792	10803	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398128	11333	11346	CTAAATTTAGTT-CA	2-10-2 MOE	911
147707	11960	11971	TAGTCATTATCT	1-10-1 MOE	977
147707	11965	11976	TAGTCATTATCT	1-10-1 MOE	977
147090	12013	12024	TTCCCTCTACAC	1-10-1 MOE	955
398096	12146	12159	GGAGAAGCG-CAGCT	2-10-2 MOE	1015
398166	12214	12225	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
398135	12308	12321	GACTACATTTTA-CA	2-10-2 MOE	912
147741	12389	12400	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
398125	12431	12444	CAGTAAGGA-ATTTT	2-10-2 MOE	913
147714	12585	12596	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
147718	12594	12605	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
398125	12612	12625	CAGTAAGGA-ATTTT	2-10-2 MOE	913
147737	12803	12814	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
147746	12876	12887	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147691	12900	12911	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
398137	13111	13124	TGTGTCCCT-CAGTC	2-10-2 MOE	914
398138	13254	13267	AACATCAAGCTT-GA	2-10-2 MOE	931
398137	13292	13305	TGTGTCCCT-CAGTC	2-10-2 MOE	914
398138	13435	13448	AACATCAAGCTT-GA	2-10-2 MOE	931
389764	14020	14031	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
389948	14067	14078	CCGTTGGACCCC	1-10-1 MOE	915
389948	14248	14259	CCGTTGGACCCC	1-10-1 MOE	915
147738	14279	14290	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147698	14572	14583	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
147717	14750	14761	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147717	14932	14943	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
398167	15374	15385	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147736	16444	16455	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147746	16510	16521	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147738	16590	16601	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147746	16676	16687	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398167	16797	16808	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398144	16911	16924	GACAGCTTCTA-TAA	2-10-2 MOE	916
389764	17096	17107	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
147709	17238	17249	CCATTTTTATCA	1-10-1 MOE	978
147709	17406	17417	CCATTTTTATCA	1-10-1 MOE	978
147695	17466	17477	TCATTCCCCACT	1-10-1 MOE	984
147746	17497	17508	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147088	17539	17550	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
147711	17808	17819	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147711	17976	17987	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
398139	18049	18062	AGTGACTGAC-CACA	2-10-2 MOE	917
398139	18217	18230	AGTGACTGAC-CACA	2-10-2 MOE	917
398140	18596	18609	GTAGCATA-GAGCCT	2-10-2 MOE	918
398140	18764	18777	GTAGCATA-GAGCCT	2-10-2 MOE	918
398167	18927	18938	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398141	18947	18960	CAGATCTTGTCA-AG	2-10-2 MOE	919
398167	19095	19106	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398141	19115	19128	CAGATCTTGTCA-AG	2-10-2 MOE	919
147746	19207	19218	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147711	19508	19519	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147729	19554	19565	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147718	19617	19628	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
390030	19618	19629	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147701	19671	19682	CCATGGCGGGAC	1-10-1 MOE	921
147711	19676	19687	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147718	19785	19796	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
147079	20515	20526	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
389764	20620	20631	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
398142	20653	20666	CCAGCACACTG-GAA	2-10-2 MOE	923
147078	20682	20693	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
147079	20683	20694	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	20704	20715	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147081	20705	20716	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
389965	20788	20799	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
147746	20870	20881	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	21038	21049	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147717	21080	21091	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147076	21222	21233	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
398094	21441	21454	ATCAGCCAGA-CAGA	2-10-2 MOE	1010
147746	21633	21644	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147738	21884	21895	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147683	21939	21950	GCTTACGATTGT	1-10-1 MOE	922
147743	22213	22224	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
147736	22759	22770	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147736	22927	22938	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
398142	23008	23021	CCAGCACACTG-GAA	2-10-2 MOE	923
398147	23784	23797	CTACAGGACAA-TAC	2-10-2 MOE	957
398147	23952	23965	CTACAGGACAA-TAC	2-10-2 MOE	957
147713	24434	24445	CTCCCACACCAT	1-10-1 MOE	985

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
389965	24543	24554	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
147713	24602	24613	CTCCCACACCAT	1-10-1 MOE	985
389965	24711	24722	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
147746	25384	25395	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398143	25505	25518	GTCAGTCC-CAGCTA	2-10-2 MOE	924
147691	25610	25621	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
398130	25672	25685	TTAGTATGA-CAGCT	2-10-2 MOE	925
147746	25810	25821	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	25978	25989	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	26172	26183	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398151	26718	26731	TCAGTGTAGGA-AGA	2-10-2 MOE	926
147728	26917	26928	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
398152	27708	27721	TGAATATACA-GATG	2-10-2 MOE	927
147698	28629	28640	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
389965	28714	28725	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	28714	28725	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
389764	28861	28872	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
390030	29945	29956	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147744	30654	30665	AGGAAGGGCTTC	1-10-1 MOE	1043
147093	30836	30847	TTGTTCCCTCTA	1-10-1 MOE	929
147746	30957	30968	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	31105	31116	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
390030	31477	31488	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
384545	31829	31840	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
384545	31977	31988	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
401382	32094	32107	TCTACCT-GAGTCCA	2-10-2 MOE	930
147089	32387	32398	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
389950	32949	32960	CCCTGAAGGTTC	1-10-1 MOE	1063

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398165	33002	33013	GTTCTTAGGAAG	1-10-1 MOE	968
147081	33073	33084	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
147082	33074	33085	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
389950	33097	33108	CCCTGAAGGTTC	1-10-1 MOE	1063
147736	33160	33171	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147081	33221	33232	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
368360	33221	33234	AAGCTCCTTC-CACT	2-10-2 MOE	1035
147082	33222	33233	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
398138	33244	33257	AACATCAAGCTT-GA	2-10-2 MOE	931
147746	33250	33261	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398138	33392	33405	AACATCAAGCTT-GA	2-10-2 MOE	931
401383	33588	33601	GATCACCTTCA-GAG	2-10-2 MOE	932
147746	33886	33897	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	34606	34617	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398165	34704	34715	GTTCTTAGGAAG	1-10-1 MOE	968
147717	34745	34756	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147746	34754	34765	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398165	34852	34863	GTTCTTAGGAAG	1-10-1 MOE	968
147717	34893	34904	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
401384	34905	34918	TGAACACATCAC-TA	2-10-2 MOE	933
147738	35391	35402	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147736	35396	35407	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147738	35539	35550	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147691	35554	35565	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147691	35702	35713	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147746	35814	35825	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
401385	36109	36122	CC-CAGTGGGTTTGA	2-10-2 MOE	890
147691	36360	36371	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147746	36416	36427	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147731	36620	36631	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
147714	37881	37892	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
147714	38029	38040	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
147681	38512	38523	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
401386	38516	38529	TAATTGATGTCA-AT	2-10-2 MOE	935
401387	38518	38531	AGTAATTGATGT-CA	2-10-2 MOE	936
401388	38520	38533	ACAGTAATT-GATGT	2-10-2 MOE	937
401389	38522	38535	TTACAGTAATT-GAT	2-10-2 MOE	938
401390	38524	38537	ACTTACAGTA-ATTG	2-10-2 MOE	939
401391	38526	38539	AGACTTACAGTA-AT	2-10-2 MOE	940
401392	38528	38541	TCAGACTTACAG-TA	2-10-2 MOE	941
401393	38530	38543	AATCAGACTTA-CAG	2-10-2 MOE	942
401394	38532	38545	TGAATCAGACT-TAC	2-10-2 MOE	943
401395	38534	38547	AATGAATCA-GACTT	2-10-2 MOE	944
147738	38909	38920	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147738	39057	39068	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
390030	39249	39260	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
390030	39397	39408	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
401396	39488	39501	TGCAGGATGTT-GAG	2-10-2 MOE	945
147717	39545	39556	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147746	39641	39652	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147717	39693	39704	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147746	39729	39740	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147746	39877	39888	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	40185	40196	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	40478	40489	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398166	40589	40600	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147735	40662	40673	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
147746	40706	40717	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398166	40737	40748	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147746	40854	40865	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
401397	41012	41025	CTGGTCAG-CATTGA	2-10-2 MOE	946
147718	41070	41081	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
147718	41218	41229	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
147717	41221	41232	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147717	41369	41380	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147717	41599	41610	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147717	41747	41758	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
401398	41768	41781	CAAAGTCCCT-TAGC	2-10-2 MOE	947
390030	42056	42067	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398153	42157	42170	ATTTCTCTTA-CAGG	2-10-2 MOE	948
398153	42305	42318	ATTTCTCTTA-CAGG	2-10-2 MOE	948
147710	42691	42702	TATAGCTCCTCT	1-10-1 MOE	994
147079	43322	43333	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	43323	43334	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147716	43477	43488	TTAACGAGCCTT	1-10-1 MOE	949
147746	43992	44003	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147736	44137	44148	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
384545	44242	44253	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
147687	44354	44365	CGACACGGGAAC	1-10-1 MOE	950
384545	44390	44401	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398110	44713	44726	GTTCCCTTTG-CAGG	2-10-2 MOE	952
147705	45092	45103	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147705	45240	45251	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147074	45977	45988	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
147075	45978	45989	TCCACTGATCCT	1-10-1 MOE	1026
147076	45979	45990	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
147076	46127	46138	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
401399	46247	46260	ATTAGCCA-TATCTC	2-10-2 MOE	953
147705	46555	46566	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147714	46685	46696	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
147705	46703	46714	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
390030	46859	46870	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
390030	46933	46944	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147681	46984	46995	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
390030	47007	47018	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147746	47023	47034	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
390030	47081	47092	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147681	47132	47143	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
147746	47171	47182	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
401400	47411	47424	AGCATTCAG-CAGTG	2-10-2 MOE	954
147746	47461	47472	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147086	47608	47619	CTCTACACCAGG	1-10-1 MOE	969
147087	47609	47620	CCTCTACACCAG	1-10-1 MOE	982
147088	47610	47621	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
147090	47612	47623	TTCCCTCTACAC	1-10-1 MOE	955
147691	47729	47740	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147086	47756	47767	CTCTACACCAGG	1-10-1 MOE	969
147088	47758	47769	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
147089	47759	47770	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
390030	47847	47858	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
390030	47995	48006	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147691	48393	48404	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
398147	48887	48900	CTACAGGACAA-TAC	2-10-2 MOE	957
147706	49133	49144	GCTGACATCTCG	1-10-1 MOE	1071
147706	49281	49292	GCTGACATCTCG	1-10-1 MOE	1071
398168	49742	49753	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
401401	49791	49804	AACTGGGTTA-AGTA	2-10-2 MOE	958
147689	49936	49947	CAGAGAAGGTCT	1-10-1 MOE	987
401402	50192	50205	TGAACACGC-TATCC	2-10-2 MOE	959
398117	50241	50254	TTTC-CACTTGGGTG	2-10-2 MOE	960
147736	50582	50593	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
398168	50703	50714	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
398168	50849	50860	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
147746	51019	51030	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147708	51101	51112	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
147746	51178	51189	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147708	51247	51258	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
147083	51281	51292	TACACCAGGTCA	1-10-1 MOE	973
147081	51287	51298	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
147082	51288	51299	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
147746	51331	51342	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147085	51416	51427	TCTACACCAGGT	1-10-1 MOE	961
147083	51427	51438	TACACCAGGTCA	1-10-1 MOE	973
147081	51433	51444	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
147082	51434	51445	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
147728	51522	51533	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
147085	51562	51573	TCTACACCAGGT	1-10-1 MOE	961
147081	51633	51644	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
368360	51633	51646	AAGCTCCTTC-CACT	2-10-2 MOE	1035
147082	51634	51645	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
368361	51635	51648	GAA-AGCTCCTTCCA	2-10-2 MOE	962
368360	51779	51792	AAGCTCCTTC-CACT	2-10-2 MOE	1035
147082	51780	51791	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
147736	51859	51870	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147684	51867	51878	ACCCAGTCAGGG	1-10-1 MOE	964
147746	51918	51929	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147077	51988	51999	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
147746	52064	52075	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147084	52125	52136	CTACACCAGGTC	1-10-1 MOE	993
147079	52136	52147	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147681	52231	52242	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
147084	52271	52282	CTACACCAGGTC	1-10-1 MOE	993
147691	52312	52323	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
401403	52318	52331	TTTCCTAG-GAGGTG	2-10-2 MOE	967
398167	52527	52538	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147703	52670	52681	TGGCTTCATGTC	1-10-1 MOE	971
398167	52673	52684	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398165	52708	52719	GTTCTTAGGAAG	1-10-1 MOE	968
398090	52708	52721	TTGTTCTTAGGA-AG	2-10-2 MOE	972
147705	52716	52727	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147682	52717	52728	CGGGTACTATGG	1-10-1 MOE	992
398167	52762	52773	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147703	52816	52827	TGGCTTCATGTC	1-10-1 MOE	971
398090	52854	52867	TTGTTCTTAGGA-AG	2-10-2 MOE	972
147704	52856	52867	TTGTTCTTAGGA	1-10-1 MOE	1012
147705	52862	52873	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398167	52908	52919	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147084	53704	53715	CTACACCAGGTC	1-10-1 MOE	993
147088	53708	53719	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
147083	53849	53860	TACACCAGGTCA	1-10-1 MOE	973
147084	53850	53861	CTACACCAGGTC	1-10-1 MOE	993
147086	53852	53863	CTCTACACCAGG	1-10-1 MOE	969
147088	53854	53865	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
398167	53870	53881	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147703	54137	54148	TGGCTTCATGTC	1-10-1 MOE	971
398155	54172	54185	TGTTTTTACACA-GA	2-10-2 MOE	970
390030	54263	54274	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147705	54275	54286	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147703	54283	54294	TGGCTTCATGTC	1-10-1 MOE	971
390030	54409	54420	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147704	54965	54976	TTGTTCTTAGGA	1-10-1 MOE	1012
147705	54971	54982	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
398090	55109	55122	TTGTTCTTAGGA-AG	2-10-2 MOE	972
147705	55117	55128	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147083	55206	55217	TACACCAGGTCA	1-10-1 MOE	973
147084	55207	55218	CTACACCAGGTC	1-10-1 MOE	993
147084	55353	55364	CTACACCAGGTC	1-10-1 MOE	993
147705	55524	55535	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147685	55602	55613	GGCTGACATTCA	1-10-1 MOE	975
401404	55638	55651	TGAGCTACAG-TAGG	2-10-2 MOE	974
147685	55748	55759	GGCTGACATTCA	1-10-1 MOE	975
147712	55819	55830	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147712	55965	55976	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147707	56300	56311	TAGTCATTATCT	1-10-1 MOE	977
147708	56306	56317	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
390030	56321	56332	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147709	56326	56337	CCATTTTTATCA	1-10-1 MOE	978
398091	56333	56346	GGGCTTCTTC-CATT	2-10-2 MOE	979
401405	56408	56421	TGGTCAACTGA-AAG	2-10-2 MOE	976
147707	56446	56457	TAGTCATTATCT	1-10-1 MOE	977
147708	56452	56463	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
147709	56472	56483	CCATTTTTATCA	1-10-1 MOE	978
398091	56479	56492	GGGCTTCTTC-CATT	2-10-2 MOE	979
401406	56570	56583	GGTGTGGATAA-CAG	2-10-2 MOE	980
368366	56664	56677	CTGATCCTTAGA-AG	2-10-2 MOE	1019
398148	57157	57170	TCATAACTATTA-AG	2-10-2 MOE	981
147082	57220	57231	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
398148	57303	57316	TCATAACTATTA-AG	2-10-2 MOE	981
147082	57366	57377	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
147743	57758	57769	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
398093	57963	57976	TCGGACTTTGAA-AA	2-10-2 MOE	1009
398093	58109	58122	TCGGACTTTGAA-AA	2-10-2 MOE	1009
147735	58279	58290	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
147087	58821	58832	CCTCTACACCAG	1-10-1 MOE	982
147087	58967	58978	CCTCTACACCAG	1-10-1 MOE	982
390030	59180	59191	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
390030	59326	59337	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147711	59357	59368	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147743	59382	59393	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
147711	59503	59514	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147711	59675	59686	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
401407	59710	59723	CAGCTTAGGCA-GAG	2-10-2 MOE	983
147712	59711	59722	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147713	59716	59727	CTCCCACACCAT	1-10-1 MOE	985
147714	59721	59732	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
147695	59722	59733	TCATTCCCCACT	1-10-1 MOE	984
147715	59746	59757	GTTGAGCATGAC	1-10-1 MOE	1077
147711	59821	59832	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
390030	59847	59858	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147712	59857	59868	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147713	59862	59873	CTCCCACACCAT	1-10-1 MOE	985
147714	59867	59878	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
390030	59993	60004	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
389949	60471	60482	GCGCGAGCCCGA	1-10-1 MOE	1061
147746	60619	60630	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147689	61113	61124	CAGAGAAGGTCT	1-10-1 MOE	987
398105	61267	61280	TGCACAGG-CAGGTT	2-10-2 MOE	1066
147680	61473	61484	GTATGCACTGCT	1-10-1 MOE	988
147080	61757	61768	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147078	61901	61912	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
147079	61902	61913	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147088	62215	62226	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
401408	62600	62613	CAATGAAGCA-CAGG	2-10-2 MOE	989
147688	62843	62854	TCCCAAACAAAT	1-10-1 MOE	990
147746	63102	63113	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	63248	63259	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
401409	63430	63443	ATTCTTAACACA-GA	2-10-2 MOE	991
147682	63483	63494	CGGGTACTATGG	1-10-1 MOE	992
147084	63677	63688	CTACACCAGGTC	1-10-1 MOE	993
147710	64847	64858	TATAGCTCCTCT	1-10-1 MOE	994

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147710	64993	65004	TATAGCTCCTCT	1-10-1 MOE	994
147746	65151	65162	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
401410	65263	65276	CATTTAGGGTC-TAA	2-10-2 MOE	995
147717	65862	65873	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147717	65895	65906	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147708	65900	65911	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
147718	65909	65920	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
147717	66008	66019	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147717	66041	66052	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147708	66046	66057	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
147718	66055	66066	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
401411	66123	66136	AGCCGCCTGA-AGTG	2-10-2 MOE	999
147697	66497	66508	CCCCAGCAGCGG	1-10-1 MOE	1000
368377	66562	66577	CTCCTTCCACT-GATCC	3-10-3 MOE	1030
147077	66563	66574	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
368358	66563	66576	TCCTTCCACT-GATC	2-10-2 MOE	1031
147078	66564	66575	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
147079	66565	66576	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	66566	66577	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147697	66643	66654	CCCCAGCAGCGG	1-10-1 MOE	1000
368358	66709	66722	TCCTTCCACT-GATC	2-10-2 MOE	1031
147078	66710	66721	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
147079	66711	66722	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147075	66999	67010	TCCACTGATCCT	1-10-1 MOE	1026
147705	67067	67078	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147088	67409	67420	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
147080	67430	67441	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147082	67432	67443	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147737	67455	67466	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
147088	67555	67566	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
147082	67578	67589	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
401412	67637	67650	TAAATCCTCTAG-CA	2-10-2 MOE	1003
147091	67729	67740	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004
147742	67737	67748	AACTTCAGTGTC	1-10-1 MOE	1041
147712	68527	68538	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147712	68673	68684	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147711	68760	68771	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147711	68906	68917	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
389965	69271	69282	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389965	69417	69428	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
368353	69519	69532	CACTGATCCTG-CAC	2-10-2 MOE	1007
147080	69630	69641	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147081	69631	69642	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
368353	69665	69678	CACTGATCCTG-CAC	2-10-2 MOE	1007
398167	69757	69768	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398092	69758	69771	AGTCAGGC-CATGTG	2-10-2 MOE	1060
398093	69811	69824	TCGGACTTTGAA-AA	2-10-2 MOE	1009
398168	69813	69824	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
398167	69903	69914	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398093	69957	69970	TCGGACTTTGAA-AA	2-10-2 MOE	1009
398094	70047	70060	ATCAGCCAGA-CAGA	2-10-2 MOE	1010
398095	70065	70078	CATCAGCAA-GAGGC	2-10-2 MOE	1011
147704	70137	70148	TTGTTCTTAGGA	1-10-1 MOE	1012
147728	70450	70461	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398164	70464	70475	TTGTCGATCTGC	1-10-1 MOE	1014
398096	70562	70575	GGAGAAGCG-CAGCT	2-10-2 MOE	1015
147735	70564	70575	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
147737	70575	70586	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
147735	70710	70721	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
147737	70721	70732	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
404131	70729	70742	ACCTTCGATCA-CAG	2-10-2 MOE	831
368349	70762	70775	CTGCACTGAC-GAGT	2-10-2 MOE	1017
389965	70930	70941	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
368366	70995	71008	CTGATCCTTAGA-AG	2-10-2 MOE	1019
368354	70999	71012	TCCACT-GATCCTGC	2-10-2 MOE	1024
368375	71000	71015	CCTTCCACT-GATCCTG	3-10-3 MOE	1020
368356	71001	71014	CTTCCACT-GATCCT	2-10-2 MOE	1027
368376	71001	71016	TCCTTCCACT-GATCCT	3-10-3 MOE	1028
368357	71002	71015	CCTTCCACT-GATCC	2-10-2 MOE	1046
368377	71002	71017	CTCCTTCCACT-GATCC	3-10-3 MOE	1030
147077	71003	71014	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
368358	71003	71016	TCCTTCCACT-GATC	2-10-2 MOE	1031
368378	71003	71018	GCTCCTTC-CACTGATC	3-10-3 MOE	1032
147078	71004	71015	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
368359	71005	71018	GCTCCTTC-CACTGA	2-10-2 MOE	1033
368379	71005	71020	AAGCTCCTTC-CACTGA	3-10-3 MOE	1034

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147080	71006	71017	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147082	71008	71019	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
401413	71019	71032	TGCAGCCATG-TACT	2-10-2 MOE	1022
147738	71067	71078	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147739	71071	71082	CGTTTGGGTGGC	1-10-1 MOE	1023
147741	71129	71140	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
368354	71145	71158	TCCACT-GATCCTGC	2-10-2 MOE	1024
368355	71146	71159	TTCCACT-GATCCTG	2-10-2 MOE	1025
147075	71147	71158	TCCACTGATCCT	1-10-1 MOE	1026
368356	71147	71160	CTTCCACT-GATCCT	2-10-2 MOE	1027
368376	71147	71162	TCCTTCCACT-GATCCT	3-10-3 MOE	1028
147076	71148	71159	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
368357	71148	71161	CCTTCCACT-GATCC	2-10-2 MOE	1046
368377	71148	71163	CTCCTTCCACT-GATCC	3-10-3 MOE	1030
147077	71149	71160	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
368358	71149	71162	TCCTTCCACT-GATC	2-10-2 MOE	1031
368378	71149	71164	GCTCCTTC-CACTGATC	3-10-3 MOE	1032
147078	71150	71161	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
368359	71151	71164	GCTCCTTC-CACTGA	2-10-2 MOE	1033
368379	71151	71166	AAGCTCCTTC-CACTGA	3-10-3 MOE	1034
368360	71153	71166	AAGCTCCTTC-CACT	2-10-2 MOE	1035
147082	71154	71165	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
368381	71155	71170	GGGAA-AGCTCCTTCCA	3-10-3 MOE	1037

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
390030	71986	71997	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
390030	72132	72143	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147711	72300	72311	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
401414	72347	72360	TTGCA-ATGTCTGGC	2-10-2 MOE	1038
147741	72400	72411	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
401415	72415	72428	GATT-TATCTGGCTG	2-10-2 MOE	1039
147711	72446	72457	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147742	72575	72586	AACTTCAGTGTC	1-10-1 MOE	1041
147743	72690	72701	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
147744	72694	72705	AGGAAGGGCTTC	1-10-1 MOE	1043
147745	72700	72711	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
147742	72721	72732	AACTTCAGTGTC	1-10-1 MOE	1041
147743	72836	72847	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
147744	72840	72851	AGGAAGGGCTTC	1-10-1 MOE	1043
368357	72898	72911	CCTTCCACT-GATCC	2-10-2 MOE	1046
147078	72900	72911	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
398157	72903	72916	GGAAACA-TACCCTG	2-10-2 MOE	1045
368357	73044	73057	CCTTCCACT-GATCC	2-10-2 MOE	1046
147077	73045	73056	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
147746	73052	73063	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	73101	73112	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398160	73139	73152	GAATAGGTTA-AGGC	2-10-2 MOE	1048
147746	73198	73209	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398161	73238	73251	AACAATGTGTTG-TA	2-10-2 MOE	1049
147088	73419	73430	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
404140	73457	73470	GCACACAGCT-GAGG	2-10-2 MOE	1051

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
404139	73459	73472	GTGCACA-CAGCTGA	2-10-2 MOE	1052
399301	73461	73474	GTGTGCACA-CAGCT	2-10-2 MOE	1542
404137	73463	73476	CAGTGTGCACA-CAG	2-10-2 MOE	1053
404138	73465	73478	CTCAGTGTGCA-CAC	2-10-2 MOE	1054
147741	73705	73716	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
404135	73858	73871	CATTTC-CATGGCCA	2-10-2 MOE	1056
398167	74008	74019	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398092	74009	74022	AGTCAGGC-CATGTG	2-10-2 MOE	1060
398162	74114	74127	ACCAAACAGTT-CAG	2-10-2 MOE	1057
147745	74137	74148	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
398167	74154	74165	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398092	74155	74168	AGTCAGGC-CATGTG	2-10-2 MOE	1060
389949	74310	74321	GCGCGAGCCCGA	1-10-1 MOE	1061
147740	74485	74496	TGTGAGGCTCCA	1-10-1 MOE	1062
389950	74527	74538	CCCTGAAGGTTC	1-10-1 MOE	1063
398101	74656	74669	TTTGATAA-AGCCCT	2-10-2 MOE	1064
398104	74805	74818	CAAGAAGACCT-TAC	2-10-2 MOE	1065
147737	74893	74904	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
398105	74894	74907	TGCACAGG-CAGGTT	2-10-2 MOE	1066
147737	74919	74930	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
398106	74974	74987	TGGAAAACTG-CACC	2-10-2 MOE	1068
404199	75045	75058	GGTCATGCA-CAGGC	2-10-2 MOE	867

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
404134	75048	75061	TCAGGTCATG-CACA	2-10-2 MOE	873
398106	75120	75133	TGGAAAACTG-CACC	2-10-2 MOE	1068
147738	75155	75166	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
404132	75227	75240	CCTTGGA-ATGTCTG	2-10-2 MOE	852
147738	75301	75312	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
398166	75499	75510	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147746	75617	75628	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147706	75686	75697	GCTGACATCTCG	1-10-1 MOE	1071
398112	75730	75743	CAGCCTGG-CACCTA	2-10-2 MOE	1072
147746	75763	75774	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398115	75786	75799	AGTAAA-TATTGGCT	2-10-2 MOE	1076
390030	75839	75850	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398114	75916	75929	AGGCATATAG-CAGA	2-10-2 MOE	1075
398115	75932	75945	AGTAAA-TATTGGCT	2-10-2 MOE	1076
404133	75968	75981	TATTCCATGGC-CAT	2-10-2 MOE	872
147715	77045	77056	GTTGAGCATGAC	1-10-1 MOE	1077
147715	77190	77201	GTTGAGCATGAC	1-10-1 MOE	1077
147693	77385	77396	GTGCGCTCCCAT	1-10-1 MOE	1078
398173	40201	40212	CAGCCTGGGCAC	1-10-1 MOE	1543
398173	72764	72775	CAGCCTGGGCAC	1-10-1 MOE	1543
399096	1986	1999	TGCTCGA-ACTCCTT	2-10-2 MOE	1544
399102	52822	52835	GAAGT-CACTGGCTT	2-10-2 MOE	1545
399103	52824	52837	GGGAAGT-CACTGGC	2-10-2 MOE	1546

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência} (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
399113	59827	59840	GTTAGGCAA-AGGGC	2-10-2 MOE	1547
399132	69977	69990	GGGCTGAGT-GACCC	2-10-2 MOE	1548
399173	74592	74605	ATGCTAGTG-CACTA	2-10-2 MOE	1549
399208	75900	75913	AGCTCGC-TACCTCT	2-10-2 MOE	1550
399276	27559	27572	GAGGTATCC-CATCT	2-10-2 MOE	1551
399315	74039	74052	GGCAACTTCA-ACCT	2-10-2 MOE	1552

Tabela 19: Compostos anti-sentido curtos dirigidos para SEQ ID NO: 12 e tendo 1 ou 2 combinações inadequadas

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398163	20	31	ATGTCAACCGGC	1-10-1 MOE	908
384545	23	34	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
147733	26	37	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
147721	59	70	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118
147700	110	121	GCGCTAGGCCGC	1-10-1 MOE	1110
384545	130	141	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
147705	159	170	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147701	167	178	CCATGGCGGGAC	1-10-1 MOE	921
398164	198	209	TTGTCGATCTGC	1-10-1 MOE	1014
147730	199	210	CTTGTCCATCAG	1-10-1 MOE	1121

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147702	226	237	CTGGTAAATAGC	1-10-1 MOE	898
147703	245	256	TGGCTTCATGTC	1-10-1 MOE	971
147705	266	277	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
398165	283	294	GTTCTTAGGAAG	1-10-1 MOE	968
147704	285	296	TTGTTCTTAGGA	1-10-1 MOE	1012
147705	291	302	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147709	311	322	CCATTTTTATCA	1-10-1 MOE	978
147733	349	360	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
147707	360	371	TAGTCATTATCT	1-10-1 MOE	977
147708	366	377	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
390030	381	392	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147709	386	397	CCATTTTTATCA	1-10-1 MOE	978
147081	393	404	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
398091	393	406	GGGCTTCTTCCATT	2-10-2 MOE	979
398166	395	406	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147712	461	472	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147713	466	477	CTCCCACACCAT	1-10-1 MOE	985
147714	471	482	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
147710	502	513	TATAGCTCCTCT	1-10-1 MOE	994

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147736	551	562	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147717	574	585	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147717	607	618	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147710	609	620	TATAGCTCCTCT	1-10-1 MOE	994
147708	612	623	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
147718	621	632	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
147746	625	636	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147736	658	669	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147720	676	687	GATCTCTCGAGT	1-10-1 MOE	1117
147721	683	694	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118
398167	704	715	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398092	705	718	AGTCAGGCCATGTG	2-10-2 MOE	1060
147722	709	720	AAAGTCAGGCCA	1-10-1 MOE	1130
147723	715	726	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
147746	733	744	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398093	758	771	TCGGACTTTGAAAA	2-10-2 MOE	1009
398168	760	771	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
147725	761	772	CTCGGACTTTGA	1-10-1 MOE	1119
147726	766	777	TGACTCTCGGAC	1-10-1 MOE	1120

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147738	780	791	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147727	807	818	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147728	846	857	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
398094	848	861	ATCAGCCAGACAGA	2-10-2 MOE	1010
398169	849	860	TCAGCCAGACAG	1-10-1 MOE	909
147729	863	874	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
398095	866	879	CATCAGCAAGAGGC	2-10-2 MOE	1011
398164	873	884	TTGTCGATCTGC	1-10-1 MOE	1014
147730	874	885	CTTGTCCATCAG	1-10-1 MOE	1121
147731	880	891	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
147732	885	896	GGGTCTTTCCTC	1-10-1 MOE	1122
147738	888	899	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147733	906	917	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
398096	971	984	GGAGAAGCGCAGCT	2-10-2 MOE	1015
147735	973	984	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
147736	978	989	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147729	979	990	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
147737	984	995	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
368349	1025	1038	CTGCACTGACGAGT	2-10-2 MOE	1017

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
368369	1025	1040	TCCTGCACTGACGAGT	3-10-3 MOE	893
368350	1027	1040	TCCTGCACTGACGA	2-10-2 MOE	1079
368370	1027	1042	GATCCTGCACTGACGA	3-10-3 MOE	1080
368351	1029	1042	GATCCTGCACTGAC	2-10-2 MOE	1081
368371	1029	1044	CTGATCCTGCACTGAC	3-10-3 MOE	1082
368352	1031	1044	CTGATCCTGCACTG	2-10-2 MOE	1105
368372	1031	1046	CACTGATCCTGCACTG	3-10-3 MOE	894
368353	1033	1046	CACTGATCCTGCAC	2-10-2 MOE	1007
368373	1033	1048	TCCACTGATCCTGCAC	3-10-3 MOE	1083
368354	1035	1048	TCCACTGATCCTGC	2-10-2 MOE	1024
368368	1035	1048	TCCACTGATCCTTA	2-10-2 MOE	1127
368374	1035	1050	CTTCCACTGATCCTGC	3-10-3 MOE	1126
368388	1035	1050	CTTCCACTGATCCTTA	3-10-3 MOE	895
147074	1036	1047	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
368355	1036	1049	TTCCACTGATCCTG	2-10-2 MOE	1025
368375	1036	1051	CCTTCCACTGATCCTG	3-10-3 MOE	1020
147075	1037	1048	TCCACTGATCCT	1-10-1 MOE	1026
368356	1037	1050	CTTCCACTGATCCT	2-10-2 MOE	1027
368376	1037	1052	TCCTTCCACTGATCCT	3-10-3 MOE	1028

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147076	1038	1049	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
368357	1038	1051	CCTTCCACTGATCC	2-10-2 MOE	1046
368377	1038	1053	CTCCTTCCACTGATCC	3-10-3 MOE	1030
147077	1039	1050	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
368358	1039	1052	TCCTTCCACTGATC	2-10-2 MOE	1031
368378	1039	1054	GCTCCTTCCACTGATC	3-10-3 MOE	1032
147078	1040	1051	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
147079	1041	1052	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
368359	1041	1054	GCTCCTTCCACTGA	2-10-2 MOE	1033
368379	1041	1056	AAGCTCCTTCCACTGA	3-10-3 MOE	1034
147080	1042	1053	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147081	1043	1054	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
368360	1043	1056	AAGCTCCTTCCACT	2-10-2 MOE	1035
368380	1043	1058	GAAAGCTCCTTCCACT	3-10-3 MOE	896
147082	1044	1055	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
368361	1045	1058	GAAAGCTCCTTCCA	2-10-2 MOE	962
368381	1045	1060	GGGAAAGCTCCTTCCA	3-10-3 MOE	1037
147729	1087	1098	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
147738	1103	1114	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147739	1107	1118	CGTTTGGGTGGC	1-10-1 MOE	1023
147740	1124	1135	TGTGAGGCTCCA	1-10-1 MOE	1062
398117	1164	1177	TTTCCACTTGGGTG	2-10-2 MOE	960
147741	1165	1176	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
398097	1194	1207	GGCAGTCTTTATCC	2-10-2 MOE	897
398098	1272	1285	TAACTTCAGTGTCT	2-10-2 MOE	1131
398117	1272	1285	TTTCCACTTGGGTG	2-10-2 MOE	960
147742	1273	1284	AACTTCAGTGTC	1-10-1 MOE	1041
147698	1293	1304	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
147743	1388	1399	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
398099	1388	1401	GAAGGGCTTCCAGT	2-10-2 MOE	1132
147744	1392	1403	AGGAAGGGCTTC	1-10-1 MOE	1043
398100	1395	1408	TGACCAGGAAGGGC	2-10-2 MOE	1133
147745	1398	1409	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
398157	1455	1468	GGAAACATACCCTG	2-10-2 MOE	1045
147745	1458	1469	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
398167	1475	1486	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398118	1564	1577	CGCGAGATATCTAA	2-10-2 MOE	1084
147697	1575	1586	CCCCAGCAGCGG	1-10-1 MOE	1000

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147076	1596	1607	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
368357	1596	1609	CCTTCCACTGATCC	2-10-2 MOE	1046
147077	1597	1608	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
147078	1598	1609	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
398118	1672	1685	CGCGAGATATCTAA	2-10-2 MOE	1084
398158	1681	1694	AGGCCCTGAGATTA	2-10-2 MOE	1134
147697	1683	1694	CCCCAGCAGCGG	1-10-1 MOE	1000
398159	1686	1699	GGTTAAGGCCCTGA	2-10-2 MOE	1135
398160	1691	1704	GAATAGGTTAAGGC	2-10-2 MOE	1048
398163	1711	1722	ATGTCAACCGGC	1-10-1 MOE	908
147733	1717	1728	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
147089	1747	1758	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
147090	1748	1759	TTCCCTCTACAC	1-10-1 MOE	955
147746	1750	1761	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
389949	1777	1788	GCGCGAGCCCGA	1-10-1 MOE	1061
398161	1790	1803	AACAATGTGTTGTA	2-10-2 MOE	1049
147746	1799	1810	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147700	1801	1812	GCGCTAGGCCGC	1-10-1 MOE	1110
147740	1806	1817	TGTGAGGCTCCA	1-10-1 MOE	1062

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398163	1819	1830	ATGTCAACCGGC	1-10-1 MOE	908
147733	1825	1836	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
389950	1848	1859	CCCTGAAGGTTC	1-10-1 MOE	1063
147701	1858	1869	CCATGGCGGGAC	1-10-1 MOE	921
398164	1889	1900	TTGTCGATCTGC	1-10-1 MOE	1014
147730	1890	1901	CTTGTCCATCAG	1-10-1 MOE	1121
147700	1909	1920	GCGCTAGGCCGC	1-10-1 MOE	1110
398119	1920	1933	CGCACCTGGTAAAT	2-10-2 MOE	1085
147685	1957	1968	GGCTGACATTCA	1-10-1 MOE	975
147701	1966	1977	CCATGGCGGGAC	1-10-1 MOE	921
398120	1966	1979	GTTCAAGCGGCCTA	2-10-2 MOE	1086
398101	1977	1990	TTTGATAAAGCCCT	2-10-2 MOE	1064
398164	1997	2008	TTGTCGATCTGC	1-10-1 MOE	1014
147730	1998	2009	CTTGTCCATCAG	1-10-1 MOE	1121
147702	2025	2036	CTGGTAAATAGC	1-10-1 MOE	898
398119	2028	2041	CGCACCTGGTAAAT	2-10-2 MOE	1085
398120	2074	2087	GTTCAAGCGGCCTA	2-10-2 MOE	1086
398105	2099	2112	TGCACAGGCAGGTT	2-10-2 MOE	1066
147736	2204	2215	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147741	2257	2268	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
398104	2272	2285	CAAGAAGACCTTAC	2-10-2 MOE	1065
147737	2360	2371	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
398105	2361	2374	TGCACAGGCAGGTT	2-10-2 MOE	1066
147737	2386	2397	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
398095	2407	2420	CATCAGCAAGAGGC	2-10-2 MOE	1011
398106	2441	2454	TGGAAAACTGCACC	2-10-2 MOE	1068
398107	2447	2460	TATTCCTGGAAAAC	2-10-2 MOE	902
398121	2474	2487	GTGCCTAGCACAGA	2-10-2 MOE	1097
147745	2497	2508	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
147712	2499	2510	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
398108	2544	2557	GGAATGTCTGAGTT	2-10-2 MOE	1136
147691	2575	2586	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
398121	2582	2595	GTGCCTAGCACAGA	2-10-2 MOE	1097
147738	2622	2633	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
398162	2666	2679	ACCAAACAGTTCAG	2-10-2 MOE	1057
147745	2689	2700	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
398167	2706	2717	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398092	2707	2720	AGTCAGGCCATGTG	2-10-2 MOE	1060

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398109	2714	2727	CAAGAAGTGTGGTT	2-10-2 MOE	903
398110	2852	2865	GTTCCCTTTGCAGG	2-10-2 MOE	952
147091	2854	2865	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004
147723	2924	2935	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
398111	2937	2950	GTGAAAATGCTGGC	2-10-2 MOE	904
398166	2966	2977	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147089	2978	2989	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
147090	2979	2990	TTCCCTCTACAC	1-10-1 MOE	955
147706	3007	3018	GCTGACATCTCG	1-10-1 MOE	1071
389949	3008	3019	GCGCGAGCCCGA	1-10-1 MOE	1061
147723	3032	3043	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
147740	3037	3048	TGTGAGGCTCCA	1-10-1 MOE	1062
398112	3051	3064	CAGCCTGGCACCTA	2-10-2 MOE	1072
389950	3079	3090	CCCTGAAGGTTC	1-10-1 MOE	1063
147746	3084	3095	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398122	3148	3161	CCCTTTACACAAGT	2-10-2 MOE	1087
147089	3151	3162	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
147090	3152	3163	TTCCCTCTACAC	1-10-1 MOE	955
398113	3160	3173	AGGAGGTTAAACCA	2-10-2 MOE	905

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147685	3188	3199	GGCTGACATTCA	1-10-1 MOE	975
398101	3208	3221	TTTGATAAAGCCCT	2-10-2 MOE	1064
398102	3234	3247	CTACCTGAGGATTT	2-10-2 MOE	899
398123	3235	3248	CTCAAAATAGATTT	2-10-2 MOE	1088
398114	3237	3250	AGGCATATAGCAGA	2-10-2 MOE	1075
398103	3241	3254	CCCAGTACTACCTG	2-10-2 MOE	900
398115	3253	3266	AGTAAATATTGGCT	2-10-2 MOE	1076
398122	3256	3269	CCCTTTACACAAGT	2-10-2 MOE	1087
147089	3259	3270	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
147090	3260	3271	TTCCCTCTACAC	1-10-1 MOE	955
398116	3266	3279	TAATGACCTGATGA	2-10-2 MOE	1137
390030	3306	3317	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398123	3343	3356	CTCAAAATAGATTT	2-10-2 MOE	1088
147736	3435	3446	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
398104	3503	3516	CAAGAAGACCTTAC	2-10-2 MOE	1065
147737	3591	3602	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
398105	3592	3605	TGCACAGGCAGGTT	2-10-2 MOE	1066
147719	3608	3619	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116
147737	3617	3628	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
401398	3621	3634	CAAAGTCCCTTAGC	2-10-2 MOE	947
147079	3637	3648	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	3638	3649	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
398095	3638	3651	CATCAGCAAGAGGC	2-10-2 MOE	1011
398106	3672	3685	TGGAAAACTGCACC	2-10-2 MOE	1068
147733	3687	3698	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
147731	3688	3699	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
147719	3716	3727	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116
147745	3728	3739	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
147683	3740	3751	GCTTACGATTGT	1-10-1 MOE	922
147079	3745	3756	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	3746	3757	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
398108	3775	3788	GGAATGTCTGAGTT	2-10-2 MOE	1136
147733	3795	3806	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
147731	3796	3807	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
147691	3806	3817	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147738	3853	3864	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
398167	3926	3937	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147691	3978	3989	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398167	4034	4045	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147091	4085	4096	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004
147691	4086	4097	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
398111	4168	4181	GTGAAAATGCTGGC	2-10-2 MOE	904
398166	4197	4208	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147091	4223	4234	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004
147092	4224	4235	TGTTCCCTCTAC	1-10-1 MOE	901
398112	4282	4295	CAGCCTGGCACCTA	2-10-2 MOE	1072
147746	4315	4326	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398113	4391	4404	AGGAGGTTAAACCA	2-10-2 MOE	905
147723	4422	4433	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
398114	4468	4481	AGGCATATAGCAGA	2-10-2 MOE	1075
398115	4484	4497	AGTAAATATTGGCT	2-10-2 MOE	1076
390030	4491	4502	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398116	4497	4510	TAATGACCTGATGA	2-10-2 MOE	1137
147723	4530	4541	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
390030	4599	4610	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398124	4761	4774	CACATGAGCTATTC	2-10-2 MOE	1089
398124	4869	4882	CACATGAGCTATTC	2-10-2 MOE	1089

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147703	4926	4937	TGGCTTCATGTC	1-10-1 MOE	971
147692	4928	4939	CTCACCTTCATG	1-10-1 MOE	1113
147696	4975	4986	TGGATGATTGGC	1-10-1 MOE	906
147703	5034	5045	TGGCTTCATGTC	1-10-1 MOE	971
147692	5036	5047	CTCACCTTCATG	1-10-1 MOE	1113
147098	5173	5184	AGTTGTTGTTCC	1-10-1 MOE	1112
398125	5183	5196	CAGTAAGGAATTTT	2-10-2 MOE	913
398126	5216	5229	GTGAAGTGAGTCAT	2-10-2 MOE	1090
147098	5281	5292	AGTTGTTGTTCC	1-10-1 MOE	1112
398127	5283	5296	GGTCACTCAAGATG	2-10-2 MOE	1091
398126	5324	5337	GTGAAGTGAGTCAT	2-10-2 MOE	1090
398128	5335	5348	CTAAATTTAGTTCA	2-10-2 MOE	911
398127	5391	5404	GGTCACTCAAGATG	2-10-2 MOE	1091
398128	5443	5456	CTAAATTTAGTTCA	2-10-2 MOE	911
147712	5474	5485	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147736	5600	5611	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147746	5606	5617	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398129	5628	5641	TTTGAGGAGCTATT	2-10-2 MOE	1106
147085	5654	5665	TCTACACCAGGT	1-10-1 MOE	961

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147736	5708	5719	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
398129	5736	5749	TTTGAGGAGCTATT	2-10-2 MOE	1106
147679	5934	5945	CAAAAGGATCCC	1-10-1 MOE	907
147723	6229	6240	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
147723	6338	6349	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
390030	6803	6814	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398142	6885	6898	CCAGCACACTGGAA	2-10-2 MOE	923
390030	6912	6923	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398142	6994	7007	CCAGCACACTGGAA	2-10-2 MOE	923
147695	7054	7065	TCATTCCCCACT	1-10-1 MOE	984
147695	7163	7174	TCATTCCCCACT	1-10-1 MOE	984
398166	7197	7208	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
398166	7306	7317	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147684	7442	7453	ACCCAGTCAGGG	1-10-1 MOE	964
398130	7694	7707	TTAGTATGACAGCT	2-10-2 MOE	925
398131	7711	7724	GGACTCACTCAGCA	2-10-2 MOE	1092
398130	7802	7815	TTAGTATGACAGCT	2-10-2 MOE	925
398125	7804	7817	CAGTAAGGAATTTT	2-10-2 MOE	913
398131	7819	7832	GGACTCACTCAGCA	2-10-2 MOE	1092

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
390030	7877	7888	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398125	7912	7925	CAGTAAGGAATTTT	2-10-2 MOE	913
390030	7985	7996	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398132	8031	8044	TCAGGGCTACTCAT	2-10-2 MOE	1093
398132	8139	8152	TCAGGGCTACTCAT	2-10-2 MOE	1093
147684	8148	8159	ACCCAGTCAGGG	1-10-1 MOE	964
147684	8256	8267	ACCCAGTCAGGG	1-10-1 MOE	964
398163	8365	8376	ATGTCAACCGGC	1-10-1 MOE	908
398166	8447	8458	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
398163	8473	8484	ATGTCAACCGGC	1-10-1 MOE	908
398166	8555	8566	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147718	8631	8642	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
147691	8698	8709	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147691	8806	8817	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147728	8835	8846	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
147727	8876	8887	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147728	8943	8954	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
398169	8946	8957	TCAGCCAGACAG	1-10-1 MOE	909
147727	8984	8995	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147742	9060	9071	AACTTCAGTGTC	1-10-1 MOE	1041
398133	9112	9125	CAGCACTAGATTCA	2-10-2 MOE	1094
384545	9135	9146	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
147742	9168	9179	AACTTCAGTGTC	1-10-1 MOE	1041
398133	9220	9233	CAGCACTAGATTCA	2-10-2 MOE	1094
384545	9243	9254	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
398125	9368	9381	CAGTAAGGAATTTT	2-10-2 MOE	913
398125	9476	9489	CAGTAAGGAATTTT	2-10-2 MOE	913
401409	9516	9529	ATTCTTAACACAGA	2-10-2 MOE	991
147096	9594	9605	TTGTTGTTCCCT	1-10-1 MOE	1107
147733	9597	9608	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
147720	9689	9700	GATCTCTCGAGT	1-10-1 MOE	1117
147096	9702	9713	TTGTTGTTCCCT	1-10-1 MOE	1107
147733	9705	9716	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
147720	9797	9808	GATCTCTCGAGT	1-10-1 MOE	1117
147746	9963	9974	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	9966	9977	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	9969	9980	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	9991	10002	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147746	10071	10082	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	10074	10085	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	10077	10088	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	10099	10110	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398134	10153	10166	TAGCTTAATGTAAC	2-10-2 MOE	1095
147085	10221	10232	TCTACACCAGGT	1-10-1 MOE	961
398134	10261	10274	TAGCTTAATGTAAC	2-10-2 MOE	1095
390030	10278	10289	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147084	10328	10339	CTACACCAGGTC	1-10-1 MOE	993
147711	10684	10695	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
398128	11333	11346	CTAAATTTAGTTCA	2-10-2 MOE	911
398128	11340	11353	CTAAATTTAGTTCA	2-10-2 MOE	911
147730	11783	11794	CTTGTCCATCAG	1-10-1 MOE	1121
147731	11789	11800	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
147730	11790	11801	CTTGTCCATCAG	1-10-1 MOE	1121
147731	11796	11807	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
147707	11960	11971	TAGTCATTATCT	1-10-1 MOE	977
147090	12008	12019	TTCCCTCTACAC	1-10-1 MOE	955
147091	12009	12020	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147091	12014	12025	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004
398096	12141	12154	GGAGAAGCGCAGCT	2-10-2 MOE	1015
147735	12143	12154	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
398096	12146	12159	GGAGAAGCGCAGCT	2-10-2 MOE	1015
147735	12148	12159	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
398166	12209	12220	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
398166	12214	12225	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
398135	12303	12316	GACTACATTTTACA	2-10-2 MOE	912
147741	12389	12400	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
147741	12394	12405	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
398125	12431	12444	CAGTAAGGAATTTT	2-10-2 MOE	913
147714	12585	12596	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
147718	12594	12605	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
398125	12612	12625	CAGTAAGGAATTTT	2-10-2 MOE	913
147737	12803	12814	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
147746	12876	12887	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147691	12900	12911	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
398136	12915	12928	TTGTGACATCTAGG	2-10-2 MOE	1096
147737	12984	12995	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147746	13057	13068	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147691	13081	13092	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
398136	13096	13109	TTGTGACATCTAGG	2-10-2 MOE	1096
398138	13254	13267	AACATCAAGCTTGA	2-10-2 MOE	931
398138	13435	13448	AACATCAAGCTTGA	2-10-2 MOE	931
147691	13488	13499	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147681	13659	13670	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
147691	13669	13680	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
389965	13839	13850	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	13839	13850	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
147681	13840	13851	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
389965	14020	14031	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	14020	14031	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
389948	14067	14078	CCGTTGGACCCC	1-10-1 MOE	915
147736	14123	14134	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
389948	14248	14259	CCGTTGGACCCC	1-10-1 MOE	915
147738	14279	14290	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147736	14304	14315	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147731	14411	14422	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147738	14461	14472	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147692	14475	14486	CTCACCTTCATG	1-10-1 MOE	1113
147731	14593	14604	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
389950	14614	14625	CCCTGAAGGTTC	1-10-1 MOE	1063
147692	14657	14668	CTCACCTTCATG	1-10-1 MOE	1113
147717	14750	14761	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147698	14754	14765	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
389950	14796	14807	CCCTGAAGGTTC	1-10-1 MOE	1063
398112	14863	14876	CAGCCTGGCACCTA	2-10-2 MOE	1072
398121	14875	14888	GTGCCTAGCACAGA	2-10-2 MOE	1097
147717	14932	14943	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
398112	15045	15058	CAGCCTGGCACCTA	2-10-2 MOE	1072
398121	15057	15070	GTGCCTAGCACAGA	2-10-2 MOE	1097
147730	15117	15128	CTTGTCCATCAG	1-10-1 MOE	1121
147730	15299	15310	CTTGTCCATCAG	1-10-1 MOE	1121
401407	15339	15352	CAGCTTAGGCAGAG	2-10-2 MOE	983
398167	15556	15567	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147736	16444	16455	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147746	16510	16521	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147738	16590	16601	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147736	16610	16621	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
398167	16631	16642	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
401411	16657	16670	AGCCGCCTGAAGTG	2-10-2 MOE	999
147746	16676	16687	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398144	16745	16758	GACAGCTTCTATAA	2-10-2 MOE	916
147738	16756	16767	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
398167	16797	16808	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398144	16911	16924	GACAGCTTCTATAA	2-10-2 MOE	916
389965	17096	17107	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	17096	17107	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
389965	17264	17275	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	17264	17275	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
147709	17406	17417	CCATTTTTATCA	1-10-1 MOE	978
147745	17443	17454	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
147746	17497	17508	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147720	17589	17600	GATCTCTCGAGT	1-10-1 MOE	1117
147745	17611	17622	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
147695	17634	17645	TCATTCCCCACT	1-10-1 MOE	984

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147746	17665	17676	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147088	17707	17718	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
147720	17757	17768	GATCTCTCGAGT	1-10-1 MOE	1117
147711	17808	17819	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147711	17976	17987	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
398139	18049	18062	AGTGACTGACCACA	2-10-2 MOE	917
398139	18217	18230	AGTGACTGACCACA	2-10-2 MOE	917
398140	18596	18609	GTAGCATAGAGCCT	2-10-2 MOE	918
398140	18764	18777	GTAGCATAGAGCCT	2-10-2 MOE	918
398167	18927	18938	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398167	19095	19106	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147724	19147	19158	GAAATTGAGGAA	1-10-1 MOE	1139
147746	19207	19218	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147724	19315	19326	GAAATTGAGGAA	1-10-1 MOE	1139
147740	19348	19359	TGTGAGGCTCCA	1-10-1 MOE	1062
147746	19375	19386	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147729	19386	19397	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
147701	19503	19514	CCATGGCGGGAC	1-10-1 MOE	921
147711	19508	19519	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147740	19516	19527	TGTGAGGCTCCA	1-10-1 MOE	1062
147718	19617	19628	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
390030	19618	19629	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147679	19635	19646	CAAAAGGATCCC	1-10-1 MOE	907
147711	19676	19687	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147694	19747	19758	CAGCCTACCAGT	1-10-1 MOE	1098
147718	19785	19796	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
390030	19786	19797	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147679	19803	19814	CAAAAGGATCCC	1-10-1 MOE	907
147698	19852	19863	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
147694	19915	19926	CAGCCTACCAGT	1-10-1 MOE	1098
147704	20011	20022	TTGTTCTTAGGA	1-10-1 MOE	1012
147698	20020	20031	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
398142	20485	20498	CCAGCACACTGGAA	2-10-2 MOE	923
147078	20514	20525	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
147079	20515	20526	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	20516	20527	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
398143	20561	20574	GTCAGTCCCAGCTA	2-10-2 MOE	924
389965	20620	20631	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
389764	20620	20631	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
398142	20653	20666	CCAGCACACTGGAA	2-10-2 MOE	923
147078	20682	20693	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
147079	20683	20694	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	20684	20695	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147080	20704	20715	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147081	20705	20716	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
398143	20729	20742	GTCAGTCCCAGCTA	2-10-2 MOE	924
389965	20788	20799	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	20788	20799	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
147746	20870	20881	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147080	20872	20883	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147081	20873	20884	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
147746	21038	21049	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147717	21080	21091	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147076	21222	21233	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
147076	21390	21401	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
398094	21441	21454	ATCAGCCAGACAGA	2-10-2 MOE	1010
147746	21465	21476	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398094	21609	21622	ATCAGCCAGACAGA	2-10-2 MOE	1010
398169	21610	21621	TCAGCCAGACAG	1-10-1 MOE	909
147746	21633	21644	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147738	21884	21895	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147743	22045	22056	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
147738	22052	22063	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147683	22107	22118	GCTTACGATTGT	1-10-1 MOE	922
147743	22213	22224	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
147681	22566	22577	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
389950	22619	22630	CCCTGAAGGTTC	1-10-1 MOE	1063
147681	22734	22745	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
147736	22759	22770	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
389950	22787	22798	CCCTGAAGGTTC	1-10-1 MOE	1063
389949	22794	22805	GCGCGAGCCCGA	1-10-1 MOE	1061
147736	22927	22938	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
389949	22962	22973	GCGCGAGCCCGA	1-10-1 MOE	1061
398144	22962	22975	GACAGCTTCTATAA	2-10-2 MOE	916
398142	23008	23021	CCAGCACACTGGAA	2-10-2 MOE	923
147727	23019	23030	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398169	23064	23075	TCAGCCAGACAG	1-10-1 MOE	909
398144	23130	23143	GACAGCTTCTATAA	2-10-2 MOE	916
398145	23154	23167	ACATGTCAGTAATT	2-10-2 MOE	1099
398142	23176	23189	CCAGCACACTGGAA	2-10-2 MOE	923
147727	23187	23198	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147735	23243	23254	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
398145	23322	23335	ACATGTCAGTAATT	2-10-2 MOE	1099
147735	23411	23422	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
398146	23478	23491	CTCATGGACACAAA	2-10-2 MOE	1100
398146	23646	23659	CTCATGGACACAAA	2-10-2 MOE	1100
398147	23784	23797	CTACAGGACAATAC	2-10-2 MOE	957
398114	23853	23866	AGGCATATAGCAGA	2-10-2 MOE	1075
398147	23952	23965	CTACAGGACAATAC	2-10-2 MOE	957
398114	24021	24034	AGGCATATAGCAGA	2-10-2 MOE	1075
147702	24319	24330	CTGGTAAATAGC	1-10-1 MOE	898
147702	24487	24498	CTGGTAAATAGC	1-10-1 MOE	898
389965	24543	24554	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	24543	24554	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
147713	24602	24613	CTCCCACACCAT	1-10-1 MOE	985

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
389965	24711	24722	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	24711	24722	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
147684	24918	24929	ACCCAGTCAGGG	1-10-1 MOE	964
147684	25086	25097	ACCCAGTCAGGG	1-10-1 MOE	964
398148	25152	25165	TCATAACTATTAAG	2-10-2 MOE	981
398144	25192	25205	GACAGCTTCTATAA	2-10-2 MOE	916
147746	25216	25227	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147736	25313	25324	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
398148	25320	25333	TCATAACTATTAAG	2-10-2 MOE	981
398143	25337	25350	GTCAGTCCCAGCTA	2-10-2 MOE	924
398144	25360	25373	GACAGCTTCTATAA	2-10-2 MOE	916
147746	25384	25395	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147691	25442	25453	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147736	25481	25492	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
398130	25504	25517	TTAGTATGACAGCT	2-10-2 MOE	925
147691	25610	25621	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147721	25662	25673	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118
398130	25672	25685	TTAGTATGACAGCT	2-10-2 MOE	925
147688	25750	25761	TCCCAAACAAAT	1-10-1 MOE	990

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147746	25810	25821	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147721	25830	25841	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118
147688	25918	25929	TCCCAAACAAAT	1-10-1 MOE	990
147746	25978	25989	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	26172	26183	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	26340	26351	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398149	26492	26505	GGAAGTTTTCAAGT	2-10-2 MOE	1101
398150	26526	26539	GAATCTGGAGGTAA	2-10-2 MOE	1102
398149	26641	26654	GGAAGTTTTCAAGT	2-10-2 MOE	1101
398150	26675	26688	GAATCTGGAGGTAA	2-10-2 MOE	1102
147729	26712	26723	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
398151	26718	26731	TCAGTGTAGGAAGA	2-10-2 MOE	926
147729	26861	26872	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
398151	26867	26880	TCAGTGTAGGAAGA	2-10-2 MOE	926
147728	26917	26928	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
147728	27066	27077	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
147076	27258	27269	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
147731	27267	27278	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
147076	27407	27418	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147731	27416	27427	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
398152	27559	27572	TGAATATACAGATG	2-10-2 MOE	927
398152	27708	27721	TGAATATACAGATG	2-10-2 MOE	927
147696	28265	28276	TGGATGATTGGC	1-10-1 MOE	906
147696	28414	28425	TGGATGATTGGC	1-10-1 MOE	906
147698	28481	28492	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
147720	28662	28673	GATCTCTCGAGT	1-10-1 MOE	1117
389965	28714	28725	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	28714	28725	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
389965	28861	28872	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	28861	28872	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
398153	28980	28993	ATTTCTCTTACAGG	2-10-2 MOE	948
398153	29126	29139	ATTTCTCTTACAGG	2-10-2 MOE	948
147719	29570	29581	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116
398154	29692	29705	AGCCCCTTGGCCGT	2-10-2 MOE	1103
147719	29715	29726	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116
398155	29785	29798	TGTTTTTACACAGA	2-10-2 MOE	970
398154	29837	29850	AGCCCCTTGGCCGT	2-10-2 MOE	1103
401384	29905	29918	TGAACACATCACTA	2-10-2 MOE	933

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398155	29930	29943	TGTTTTTACACAGA	2-10-2 MOE	970
390030	29945	29956	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
390030	30090	30101	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398156	30141	30154	GAATACTTCAAATC	2-10-2 MOE	1104
398156	30286	30299	GAATACTTCAAATC	2-10-2 MOE	1104
389948	30384	30395	CCGTTGGACCCC	1-10-1 MOE	915
389948	30530	30541	CCGTTGGACCCC	1-10-1 MOE	915
398142	30591	30604	CCAGCACACTGGAA	2-10-2 MOE	923
147744	30654	30665	AGGAAGGGCTTC	1-10-1 MOE	1043
147093	30689	30700	TTGTTCCCTCTA	1-10-1 MOE	929
398142	30738	30751	CCAGCACACTGGAA	2-10-2 MOE	923
147744	30801	30812	AGGAAGGGCTTC	1-10-1 MOE	1043
398168	31082	31093	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
147746	31105	31116	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398168	31230	31241	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
390030	31329	31340	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147736	31458	31469	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
390030	31477	31488	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147736	31606	31617	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147698	31713	31724	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
384545	31829	31840	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
147698	31861	31872	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
147723	31941	31952	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
384545	31977	31988	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
147692	32061	32072	CTCACCTTCATG	1-10-1 MOE	1113
147723	32089	32100	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
147692	32209	32220	CTCACCTTCATG	1-10-1 MOE	1113
147089	32535	32546	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
401396	32569	32582	TGCAGGATGTTGAG	2-10-2 MOE	945
147730	32714	32725	CTTGTCCATCAG	1-10-1 MOE	1121
398165	32854	32865	GTTCTTAGGAAG	1-10-1 MOE	968
147730	32862	32873	CTTGTCCATCAG	1-10-1 MOE	1121
389950	32949	32960	CCCTGAAGGTTC	1-10-1 MOE	1063
398165	33002	33013	GTTCTTAGGAAG	1-10-1 MOE	968
147736	33012	33023	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
368352	33056	33069	CTGATCCTGCACTG	2-10-2 MOE	1105
147081	33073	33084	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
368360	33073	33086	AAGCTCCTTCCACT	2-10-2 MOE	1035

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147082	33074	33085	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
389950	33097	33108	CCCTGAAGGTTC	1-10-1 MOE	1063
147736	33160	33171	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
368352	33204	33217	CTGATCCTGCACTG	2-10-2 MOE	1105
147081	33221	33232	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
147082	33222	33233	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
398138	33244	33257	AACATCAAGCTTGA	2-10-2 MOE	931
147746	33250	33261	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398138	33392	33405	AACATCAAGCTTGA	2-10-2 MOE	931
147746	33398	33409	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147732	33652	33663	GGGTCTTTCCTC	1-10-1 MOE	1122
147724	33733	33744	GAAATTGAGGAA	1-10-1 MOE	1139
147732	33800	33811	GGGTCTTTCCTC	1-10-1 MOE	1122
147724	33881	33892	GAAATTGAGGAA	1-10-1 MOE	1139
147719	33976	33987	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116
147746	34034	34045	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398129	34045	34058	TTTGAGGAGCTATT	2-10-2 MOE	1106
147719	34124	34135	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116
147721	34156	34167	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398129	34193	34206	TTTGAGGAGCTATT	2-10-2 MOE	1106
147721	34304	34315	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118
147746	34606	34617	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398165	34704	34715	GTTCTTAGGAAG	1-10-1 MOE	968
147746	34754	34765	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398165	34852	34863	GTTCTTAGGAAG	1-10-1 MOE	968
147717	34893	34904	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147719	34976	34987	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116
147092	34987	34998	TGTTCCCTCTAC	1-10-1 MOE	901
147719	35124	35135	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116
147092	35135	35146	TGTTCCCTCTAC	1-10-1 MOE	901
147736	35248	35259	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147738	35391	35402	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147736	35396	35407	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147738	35539	35550	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147691	35554	35565	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147691	35702	35713	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147746	35814	35825	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147733	35889	35900	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147733	35923	35934	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
147746	35962	35973	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147726	35978	35989	TGACTCTCGGAC	1-10-1 MOE	1120
147733	36037	36048	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
147733	36071	36082	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
147726	36126	36137	TGACTCTCGGAC	1-10-1 MOE	1120
147736	36359	36370	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147691	36360	36371	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147736	36507	36518	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147691	36508	36519	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147746	36564	36575	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147723	36575	36586	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
147731	36620	36631	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
147723	36723	36734	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
147731	36768	36779	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
398169	37174	37185	TCAGCCAGACAG	1-10-1 MOE	909
147688	37380	37391	TCCCAAACAAAT	1-10-1 MOE	990
147688	37528	37539	TCCCAAACAAAT	1-10-1 MOE	990
147714	37881	37892	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147714	38029	38040	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
147681	38364	38375	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
147736	38766	38777	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147738	38909	38920	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147736	38914	38925	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147738	39057	39068	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
390030	39249	39260	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
390030	39397	39408	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147717	39545	39556	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147717	39693	39704	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147746	39729	39740	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	39789	39800	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147691	39829	39840	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147746	39877	39888	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147691	39977	39988	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147727	39983	39994	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147727	40131	40142	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147746	40333	40344	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147719	40457	40468	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147679	40467	40478	CAAAAGGATCCC	1-10-1 MOE	907
147746	40478	40489	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147741	40565	40576	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
398166	40589	40600	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147719	40605	40616	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116
147679	40615	40626	CAAAAGGATCCC	1-10-1 MOE	907
147746	40626	40637	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147735	40662	40673	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
147746	40706	40717	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147741	40713	40724	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
398166	40737	40748	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147735	40810	40821	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
147746	40854	40865	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147718	41218	41229	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
147717	41221	41232	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147717	41369	41380	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147723	41627	41638	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
147717	41747	41758	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147723	41775	41786	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
390030	41908	41919	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
390030	42056	42067	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398153	42157	42170	ATTTCTCTTACAGG	2-10-2 MOE	948
398153	42305	42318	ATTTCTCTTACAGG	2-10-2 MOE	948
147690	42423	42434	TGAAGTTAATTC	1-10-1 MOE	1138
147695	42521	42532	TCATTCCCCACT	1-10-1 MOE	984
147710	42543	42554	TATAGCTCCTCT	1-10-1 MOE	994
147690	42571	42582	TGAAGTTAATTC	1-10-1 MOE	1138
147695	42669	42680	TCATTCCCCACT	1-10-1 MOE	984
147078	43321	43332	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
147079	43322	43333	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147716	43329	43340	TTAACGAGCCTT	1-10-1 MOE	949
147078	43469	43480	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
147079	43470	43481	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	43471	43482	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
398102	43837	43850	CTACCTGAGGATTT	2-10-2 MOE	899
147074	43848	43859	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
401408	43871	43884	CAATGAAGCACAGG	2-10-2 MOE	989
398102	43985	43998	CTACCTGAGGATTT	2-10-2 MOE	899

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147736	44137	44148	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147746	44140	44151	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147687	44206	44217	CGACACGGGAAC	1-10-1 MOE	950
147743	44223	44234	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
384545	44242	44253	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
147736	44285	44296	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147743	44371	44382	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
384545	44390	44401	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
147728	44589	44600	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
389948	44628	44639	CCGTTGGACCCC	1-10-1 MOE	915
147720	44703	44714	GATCTCTCGAGT	1-10-1 MOE	1117
147728	44729	44740	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
147728	44737	44748	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
389948	44776	44787	CCGTTGGACCCC	1-10-1 MOE	915
147720	44851	44862	GATCTCTCGAGT	1-10-1 MOE	1117
398110	44861	44874	GTTCCCTTTGCAGG	2-10-2 MOE	952
147728	44877	44888	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
147705	45092	45103	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147705	45240	45251	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147681	45337	45348	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
147681	45485	45496	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
147096	45660	45671	TTGTTGTTCCCT	1-10-1 MOE	1107
147096	45808	45819	TTGTTGTTCCCT	1-10-1 MOE	1107
368368	45976	45989	TCCACTGATCCTTA	2-10-2 MOE	1127
147074	45977	45988	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
147075	45978	45989	TCCACTGATCCT	1-10-1 MOE	1026
147076	45979	45990	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
368368	46124	46137	TCCACTGATCCTTA	2-10-2 MOE	1127
147075	46126	46137	TCCACTGATCCT	1-10-1 MOE	1026
147076	46127	46138	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
147705	46555	46566	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147714	46685	46696	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
147705	46703	46714	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147714	46833	46844	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
390030	47007	47018	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147746	47023	47034	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	47171	47182	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147085	47607	47618	TCTACACCAGGT	1-10-1 MOE	961

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147746	47609	47620	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147089	47611	47622	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
147091	47613	47624	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004
401384	47689	47702	TGAACACATCACTA	2-10-2 MOE	933
147691	47729	47740	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147085	47755	47766	TCTACACCAGGT	1-10-1 MOE	961
147087	47757	47768	CCTCTACACCAG	1-10-1 MOE	982
147090	47760	47771	TTCCCTCTACAC	1-10-1 MOE	955
147091	47761	47772	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004
147099	47770	47781	GAGTTGTTGTTC	1-10-1 MOE	1108
147100	47771	47782	CGAGTTGTTGTT	1-10-1 MOE	1109
390030	47847	47858	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147691	47877	47888	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147099	47918	47929	GAGTTGTTGTTC	1-10-1 MOE	1108
147100	47919	47930	CGAGTTGTTGTT	1-10-1 MOE	1109
390030	47995	48006	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147074	48222	48233	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
147731	48340	48351	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
147691	48393	48404	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147731	48488	48499	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
147691	48541	48552	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
398147	48887	48900	CTACAGGACAATAC	2-10-2 MOE	957
398147	49035	49048	CTACAGGACAATAC	2-10-2 MOE	957
147074	49525	49536	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
398168	49742	49753	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
384545	49858	49869	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
398168	49890	49901	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
147724	49974	49985	GAAATTGAGGAA	1-10-1 MOE	1139
384545	50006	50017	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
147689	50084	50095	CAGAGAAGGTCT	1-10-1 MOE	987
147687	50102	50113	CGACACGGGAAC	1-10-1 MOE	950
147724	50122	50133	GAAATTGAGGAA	1-10-1 MOE	1139
147687	50250	50261	CGACACGGGAAC	1-10-1 MOE	950
398117	50389	50402	TTTCCACTTGGGTG	2-10-2 MOE	960
147736	50436	50447	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147736	50582	50593	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
398168	50703	50714	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
401397	50822	50835	CTGGTCAGCATTGA	2-10-2 MOE	946

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147746	51019	51030	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147708	51101	51112	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
147746	51165	51176	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	51185	51196	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147708	51247	51258	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
147081	51287	51298	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
147082	51288	51299	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
147746	51324	51335	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	51331	51342	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147728	51376	51387	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
147729	51406	51417	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
147081	51433	51444	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
147082	51434	51445	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
147728	51492	51503	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
147728	51522	51533	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
147729	51552	51563	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
368360	51633	51646	AAGCTCCTTCCACT	2-10-2 MOE	1035
147082	51634	51645	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
368361	51635	51648	GAAAGCTCCTTCCA	2-10-2 MOE	962

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147728	51638	51649	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
147695	51644	51655	TCATTCCCCACT	1-10-1 MOE	984
147736	51713	51724	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147684	51721	51732	ACCCAGTCAGGG	1-10-1 MOE	964
147081	51779	51790	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
368360	51779	51792	AAGCTCCTTCCACT	2-10-2 MOE	1035
147082	51780	51791	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
368361	51781	51794	GAAAGCTCCTTCCA	2-10-2 MOE	962
147695	51790	51801	TCATTCCCCACT	1-10-1 MOE	984
147736	51859	51870	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147077	51988	51999	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
147079	51990	52001	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147746	52064	52075	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147681	52085	52096	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
147077	52134	52145	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
147079	52136	52147	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147691	52166	52177	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147719	52252	52263	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116
147691	52312	52323	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147719	52398	52409	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116
147728	52428	52439	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
147729	52483	52494	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
398167	52527	52538	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147682	52571	52582	CGGGTACTATGG	1-10-1 MOE	992
147728	52574	52585	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
147724	52615	52626	GAAATTGAGGAA	1-10-1 MOE	1139
147729	52629	52640	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
147703	52670	52681	TGGCTTCATGTC	1-10-1 MOE	971
398167	52673	52684	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398165	52708	52719	GTTCTTAGGAAG	1-10-1 MOE	968
147704	52710	52721	TTGTTCTTAGGA	1-10-1 MOE	1012
147705	52716	52727	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147724	52761	52772	GAAATTGAGGAA	1-10-1 MOE	1139
398167	52762	52773	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147703	52816	52827	TGGCTTCATGTC	1-10-1 MOE	971
398165	52854	52865	GTTCTTAGGAAG	1-10-1 MOE	968
147704	52856	52867	TTGTTCTTAGGA	1-10-1 MOE	1012
147705	52862	52873	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398167	52908	52919	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147689	53063	53074	CAGAGAAGGTCT	1-10-1 MOE	987
147727	53111	53122	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147727	53158	53169	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147689	53209	53220	CAGAGAAGGTCT	1-10-1 MOE	987
147727	53257	53268	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147727	53304	53315	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147680	53638	53649	GTATGCACTGCT	1-10-1 MOE	988
147722	53650	53661	AAAGTCAGGCCA	1-10-1 MOE	1130
147083	53703	53714	TACACCAGGTCA	1-10-1 MOE	973
147085	53705	53716	TCTACACCAGGT	1-10-1 MOE	961
147086	53706	53717	CTCTACACCAGG	1-10-1 MOE	969
398167	53724	53735	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147684	53747	53758	ACCCAGTCAGGG	1-10-1 MOE	964
147680	53784	53795	GTATGCACTGCT	1-10-1 MOE	988
147722	53796	53807	AAAGTCAGGCCA	1-10-1 MOE	1130
147085	53851	53862	TCTACACCAGGT	1-10-1 MOE	961
398167	53870	53881	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147684	53893	53904	ACCCAGTCAGGG	1-10-1 MOE	964

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398155	54026	54039	TGTTTTTACACAGA	2-10-2 MOE	970
147703	54137	54148	TGGCTTCATGTC	1-10-1 MOE	971
398155	54172	54185	TGTTTTTACACAGA	2-10-2 MOE	970
147705	54275	54286	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147703	54283	54294	TGGCTTCATGTC	1-10-1 MOE	971
147705	54421	54432	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147727	54853	54864	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
398165	54963	54974	GTTCTTAGGAAG	1-10-1 MOE	968
398090	54963	54976	TTGTTCTTAGGAAG	2-10-2 MOE	972
147704	54965	54976	TTGTTCTTAGGA	1-10-1 MOE	1012
147705	54971	54982	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147727	54999	55010	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
398165	55109	55120	GTTCTTAGGAAG	1-10-1 MOE	968
147704	55111	55122	TTGTTCTTAGGA	1-10-1 MOE	1012
147705	55117	55128	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147083	55352	55363	TACACCAGGTCA	1-10-1 MOE	973
147705	55378	55389	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147705	55524	55535	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
147712	55819	55830	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147712	55965	55976	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147733	56289	56300	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
147707	56300	56311	TAGTCATTATCT	1-10-1 MOE	977
147708	56306	56317	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
390030	56321	56332	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147081	56333	56344	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
398166	56335	56346	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147733	56435	56446	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
147707	56446	56457	TAGTCATTATCT	1-10-1 MOE	977
147708	56452	56463	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
390030	56467	56478	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147081	56479	56490	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
398091	56479	56492	GGGCTTCTTCCATT	2-10-2 MOE	979
398166	56481	56492	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
368366	56518	56531	CTGATCCTTAGAAG	2-10-2 MOE	1019
147743	57612	57623	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
147700	57709	57720	GCGCTAGGCCGC	1-10-1 MOE	1110
147743	57758	57769	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
147700	57855	57866	GCGCTAGGCCGC	1-10-1 MOE	1110

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398093	57963	57976	TCGGACTTTGAAAA	2-10-2 MOE	1009
398168	57965	57976	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
147698	58105	58116	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
398093	58109	58122	TCGGACTTTGAAAA	2-10-2 MOE	1009
398168	58111	58122	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
147698	58251	58262	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
147735	58279	58290	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
147735	58425	58436	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
404135	58946	58959	CATTTCCATGGCCA	2-10-2 MOE	1056
390030	59326	59337	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147711	59357	59368	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147743	59382	59393	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
147711	59503	59514	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147743	59528	59539	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
147695	59576	59587	TCATTCCCCACT	1-10-1 MOE	984
147713	59716	59727	CTCCCACACCAT	1-10-1 MOE	985
147714	59721	59732	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
147715	59746	59757	GTTGAGCATGAC	1-10-1 MOE	1077
147716	59771	59782	TTAACGAGCCTT	1-10-1 MOE	949

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147712	59857	59868	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147714	59867	59878	TTCTGCTCCCAC	1-10-1 MOE	986
147715	59892	59903	GTTGAGCATGAC	1-10-1 MOE	1077
147716	59917	59928	TTAACGAGCCTT	1-10-1 MOE	949
390030	59993	60004	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147690	60270	60281	TGAAGTTAATTC	1-10-1 MOE	1138
389949	60325	60336	GCGCGAGCCCGA	1-10-1 MOE	1061
147690	60416	60427	TGAAGTTAATTC	1-10-1 MOE	1138
389949	60471	60482	GCGCGAGCCCGA	1-10-1 MOE	1061
147746	60619	60630	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
384545	60676	60687	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
147746	60765	60776	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
384545	60822	60833	CAAGTAGGATGT	1-10-1 MOE	951
147689	60967	60978	CAGAGAAGGTCT	1-10-1 MOE	987
147689	61008	61019	CAGAGAAGGTCT	1-10-1 MOE	987
147689	61049	61060	CAGAGAAGGTCT	1-10-1 MOE	987
398105	61121	61134	TGCACAGGCAGGTT	2-10-2 MOE	1066
147689	61154	61165	CAGAGAAGGTCT	1-10-1 MOE	987
147689	61195	61206	CAGAGAAGGTCT	1-10-1 MOE	987

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398105	61267	61280	TGCACAGGCAGGTT	2-10-2 MOE	1066
147692	61365	61376	CTCACCTTCATG	1-10-1 MOE	1113
147692	61511	61522	CTCACCTTCATG	1-10-1 MOE	1113
147680	61619	61630	GTATGCACTGCT	1-10-1 MOE	988
147078	61755	61766	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
147079	61756	61767	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	61757	61768	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147078	61901	61912	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
147079	61902	61913	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	61903	61914	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147088	62361	62372	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
401384	62573	62586	TGAACACATCACTA	2-10-2 MOE	933
147688	62697	62708	TCCCAAACAAAT	1-10-1 MOE	990
147746	63102	63113	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147721	63225	63236	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118
147742	63226	63237	AACTTCAGTGTC	1-10-1 MOE	1041
147746	63248	63259	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147682	63337	63348	CGGGTACTATGG	1-10-1 MOE	992
147721	63371	63382	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147742	63372	63383	AACTTCAGTGTC	1-10-1 MOE	1041
147688	63401	63412	TCCCAAACAAAT	1-10-1 MOE	990
147097	63449	63460	GTTGTTGTTCCC	1-10-1 MOE	1111
147098	63450	63461	AGTTGTTGTTCC	1-10-1 MOE	1112
401409	63458	63471	ATTCTTAACACAGA	2-10-2 MOE	991
147084	63531	63542	CTACACCAGGTC	1-10-1 MOE	993
147688	63547	63558	TCCCAAACAAAT	1-10-1 MOE	990
147097	63595	63606	GTTGTTGTTCCC	1-10-1 MOE	1111
147098	63596	63607	AGTTGTTGTTCC	1-10-1 MOE	1112
147721	64086	64097	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118
147721	64232	64243	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118
147692	64233	64244	CTCACCTTCATG	1-10-1 MOE	1113
147692	64379	64390	CTCACCTTCATG	1-10-1 MOE	1113
147729	64633	64644	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
401403	64746	64759	TTTCCTAGGAGGTG	2-10-2 MOE	967
147729	64779	64790	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
147746	65151	65162	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147746	65297	65308	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147689	65302	65313	CAGAGAAGGTCT	1-10-1 MOE	987

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147689	65448	65459	CAGAGAAGGTCT	1-10-1 MOE	987
147717	65862	65873	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147717	65895	65906	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147729	66000	66011	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
147717	66008	66019	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147717	66041	66052	ATCTTCAGAGAT	1-10-1 MOE	996
147708	66046	66057	TTGATATAGTCA	1-10-1 MOE	997
147718	66055	66066	TAATATGACTTG	1-10-1 MOE	998
147729	66146	66157	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
147089	66236	66247	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
368363	66281	66294	CTTAGAAGGCAGCA	2-10-2 MOE	1114
147727	66293	66304	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147093	66319	66330	TTGTTCCCTCTA	1-10-1 MOE	929
147094	66320	66331	GTTGTTCCCTCT	1-10-1 MOE	1115
147089	66382	66393	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
368363	66427	66440	CTTAGAAGGCAGCA	2-10-2 MOE	1114
147727	66439	66450	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147719	66441	66452	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147093	66465	66476	TTGTTCCCTCTA	1-10-1 MOE	929
147094	66466	66477	GTTGTTCCCTCT	1-10-1 MOE	1115
147075	66561	66572	TCCACTGATCCT	1-10-1 MOE	1026
368357	66562	66575	CCTTCCACTGATCC	2-10-2 MOE	1046
147076	66562	66573	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
368377	66562	66577	CTCCTTCCACT-GATCC	3-10-3 MOE	1030
147077	66563	66574	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
368358	66563	66576	TCCTTCCACTGATC	2-10-2 MOE	1031
147078	66564	66575	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
147079	66565	66576	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	66566	66577	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147081	66567	66578	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
147719	66587	66598	CCAACTCCAACT	1-10-1 MOE	1116
147075	66707	66718	TCCACTGATCCT	1-10-1 MOE	1026
368377	66708	66723	CTCCTTCCACT-GATCC	3-10-3 MOE	1030
147076	66708	66719	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
368357	66708	66721	CCTTCCACTGATCC	2-10-2 MOE	1046
147077	66709	66720	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
147078	66710	66721	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147079	66711	66722	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	66712	66723	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147081	66713	66724	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
147089	66842	66853	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
147089	66988	66999	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
147075	66999	67010	TCCACTGATCCT	1-10-1 MOE	1026
147075	67145	67156	TCCACTGATCCT	1-10-1 MOE	1026
147705	67213	67224	CGGTTTTTGTTC	1-10-1 MOE	1002
401413	67301	67314	TGCAGCCATGTACT	2-10-2 MOE	1022
147737	67309	67320	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
147080	67430	67441	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147737	67455	67466	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
147080	67576	67587	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147082	67578	67589	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
147090	67582	67593	TTCCCTCTACAC	1-10-1 MOE	955
147091	67583	67594	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004
147742	67591	67602	AACTTCAGTGTC	1-10-1 MOE	1041
147090	67728	67739	TTCCCTCTACAC	1-10-1 MOE	955
147698	68036	68047	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147698	68182	68193	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
147681	68267	68278	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
147721	68386	68397	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118
147681	68413	68424	ATGTCATTAAAC	1-10-1 MOE	965
147712	68527	68538	ACACCATCTCCC	1-10-1 MOE	1005
147721	68532	68543	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118
147711	68760	68771	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147711	68906	68917	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
147696	69045	69056	TGGATGATTGGC	1-10-1 MOE	906
147696	69191	69202	TGGATGATTGGC	1-10-1 MOE	906
147723	69194	69205	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
147723	69210	69221	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
389965	69271	69282	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	69271	69282	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
147723	69340	69351	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
147723	69356	69367	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
398101	69357	69370	TTTGATAAAGCCCT	2-10-2 MOE	1064
389965	69417	69428	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	69417	69428	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398101	69503	69516	TTTGATAAAGCCCT	2-10-2 MOE	1064
368353	69519	69532	CACTGATCCTGCAC	2-10-2 MOE	1007
147074	69522	69533	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
147081	69631	69642	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
368353	69665	69678	CACTGATCCTGCAC	2-10-2 MOE	1007
147720	69729	69740	GATCTCTCGAGT	1-10-1 MOE	1117
147721	69736	69747	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118
398167	69757	69768	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147722	69762	69773	AAAGTCAGGCCA	1-10-1 MOE	1130
147723	69768	69779	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
147080	69776	69787	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
147081	69777	69788	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
398093	69811	69824	TCGGACTTTGAAAA	2-10-2 MOE	1009
398168	69813	69824	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
147725	69814	69825	CTCGGACTTTGA	1-10-1 MOE	1119
147726	69819	69830	TGACTCTCGGAC	1-10-1 MOE	1120
147727	69860	69871	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147720	69875	69886	GATCTCTCGAGT	1-10-1 MOE	1117
147721	69882	69893	AATGCAGGATCT	1-10-1 MOE	1118

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147728	69899	69910	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
398094	69901	69914	ATCAGCCAGACAGA	2-10-2 MOE	1010
398167	69903	69914	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398092	69904	69917	AGTCAGGCCATGTG	2-10-2 MOE	1060
147722	69908	69919	AAAGTCAGGCCA	1-10-1 MOE	1130
147723	69914	69925	GACTCCAAAGTC	1-10-1 MOE	892
147729	69916	69927	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
398095	69919	69932	CATCAGCAAGAGGC	2-10-2 MOE	1011
398093	69957	69970	TCGGACTTTGAAAA	2-10-2 MOE	1009
398168	69959	69970	TCGGACTTTGAA	1-10-1 MOE	1008
147725	69960	69971	CTCGGACTTTGA	1-10-1 MOE	1119
147726	69965	69976	TGACTCTCGGAC	1-10-1 MOE	1120
147704	69991	70002	TTGTTCTTAGGA	1-10-1 MOE	1012
147727	70006	70017	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147728	70045	70056	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
398094	70047	70060	ATCAGCCAGACAGA	2-10-2 MOE	1010
398169	70048	70059	TCAGCCAGACAG	1-10-1 MOE	909
147729	70062	70073	GTAAGAGGCAGG	1-10-1 MOE	920
398095	70065	70078	CATCAGCAAGAGGC	2-10-2 MOE	1011

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147704	70137	70148	TTGTTCTTAGGA	1-10-1 MOE	1012
147697	70161	70172	CCCCAGCAGCGG	1-10-1 MOE	1000
147697	70307	70318	CCCCAGCAGCGG	1-10-1 MOE	1000
147728	70450	70461	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
398164	70464	70475	TTGTCGATCTGC	1-10-1 MOE	1014
147730	70465	70476	CTTGTCCATCAG	1-10-1 MOE	1121
147731	70471	70482	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
147732	70476	70487	GGGTCTTTCCTC	1-10-1 MOE	1122
147733	70497	70508	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
398096	70562	70575	GGAGAAGCG-CAGCT	2-10-2 MOE	1015
147735	70564	70575	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
147736	70569	70580	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147737	70575	70586	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
147728	70596	70607	GCCAGACAGAAG	1-10-1 MOE	1013
398164	70610	70621	TTGTCGATCTGC	1-10-1 MOE	1014
147730	70611	70622	CTTGTCCATCAG	1-10-1 MOE	1121
368349	70616	70629	CTGCACTGACGAGT	2-10-2 MOE	1017
147731	70617	70628	TTTCCTCTTGTC	1-10-1 MOE	934
147732	70622	70633	GGGTCTTTCCTC	1-10-1 MOE	1122

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147733	70643	70654	TTCTTGATGTCC	1-10-1 MOE	891
398096	70708	70721	GGAGAAGCG-CAGCT	2-10-2 MOE	1015
147735	70710	70721	GGAGAAGCGCAG	1-10-1 MOE	1016
147736	70715	70726	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147737	70721	70732	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
389764	70784	70795	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
389965	70784	70795	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389965	70930	70941	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	70930	70941	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
368386	70995	71010	CACTGATCCTTA-GAAG	3-10-3 MOE	1123
368367	70997	71010	CACTGATCCTTAGA	2-10-2 MOE	1124
368387	70997	71012	TCCACTGATCCT-TAGA	3-10-3 MOE	1125
368354	70999	71012	TCCACTGATCCTGC	2-10-2 MOE	1024
368374	70999	71014	CTTCCACT-GATCCTGC	3-10-3 MOE	1126
368368	70999	71012	TCCACTGATCCTTA	2-10-2 MOE	1127
368388	70999	71014	CTTCCACT-GATCCTTA	3-10-3 MOE	895
368355	71000	71013	TTCCACTGATCCTG	2-10-2 MOE	1025
147074	71000	71011	CCACTGATCCTG	1-10-1 MOE	845
368375	71000	71015	CCTTCCACT-GATCCTG	3-10-3 MOE	1020

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147075	71001	71012	TCCACTGATCCT	1-10-1 MOE	1026
368376	71001	71016	TCCTTCCACT-GATCCT	3-10-3 MOE	1028
147076	71002	71013	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
368357	71002	71015	CCTTCCACTGATCC	2-10-2 MOE	1046
368377	71002	71017	CTCCTTCCACT-GATCC	3-10-3 MOE	1030
147077	71003	71014	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
368378	71003	71018	GCTCCTTCCACT-GATC	3-10-3 MOE	1032
147078	71004	71015	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
368359	71005	71018	GCTCCTTCCACTGA	2-10-2 MOE	1033
368379	71005	71020	AAGCTCCTTC-CACTGA	3-10-3 MOE	1034
147079	71005	71016	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
147080	71006	71017	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
368360	71007	71020	AAGCTCCTTCCACT	2-10-2 MOE	1035
368380	71007	71022	GAAAGCTCCTTC-CACT	3-10-3 MOE	896
147081	71007	71018	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
147082	71008	71019	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
368361	71009	71022	GAAAGCTCCTTCCA	2-10-2 MOE	962
368381	71009	71024	GGGAA-AGCTCCTTCCA	3-10-3 MOE	1037
147738	71067	71078	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147739	71071	71082	CGTTTGGGTGGC	1-10-1 MOE	1023
147740	71088	71099	TGTGAGGCTCCA	1-10-1 MOE	1062
147741	71129	71140	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
368366	71141	71154	CTGATCCTTAGAAG	2-10-2 MOE	1019
368386	71141	71156	CACTGATCCTTA-GAAG	3-10-3 MOE	1123
368367	71143	71156	CACTGATCCTTAGA	2-10-2 MOE	1124
368387	71143	71158	TCCACTGATCCT-TAGA	3-10-3 MOE	1125
368374	71145	71160	CTTCCACT-GATCCTGC	3-10-3 MOE	1126
368354	71145	71158	TCCACTGATCCTGC	2-10-2 MOE	1024
368368	71145	71158	TCCACTGATCCTTA	2-10-2 MOE	1127
368388	71145	71160	CTTCCACT-GATCCTTA	3-10-3 MOE	895
368355	71146	71159	TTCCACTGATCCTG	2-10-2 MOE	1025
368375	71146	71161	CCTTCCACT-GATCCTG	3-10-3 MOE	1020
147075	71147	71158	TCCACTGATCCT	1-10-1 MOE	1026
368356	71147	71160	CTTCCACTGATCCT	2-10-2 MOE	1027
368376	71147	71162	TCCTTCCACT-GATCCT	3-10-3 MOE	1028
147076	71148	71159	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
368357	71148	71161	CCTTCCACTGATCC	2-10-2 MOE	1046
368377	71148	71163	CTCCTTCCACT-GATCC	3-10-3 MOE	1030

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147077	71149	71160	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
368358	71149	71162	TCCTTCCACTGATC	2-10-2 MOE	1031
368378	71149	71164	GCTCCTTCCACT-GATC	3-10-3 MOE	1032
147078	71150	71161	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
368359	71151	71164	GCTCCTTCCACTGA	2-10-2 MOE	1033
147079	71151	71162	TCCTTCCACTGA	1-10-1 MOE	1001
368379	71151	71166	AAGCTCCTTC-CACTGA	3-10-3 MOE	1034
147080	71152	71163	CTCCTTCCACTG	1-10-1 MOE	1021
368380	71153	71168	GAAAGCTCCTTC-CACT	3-10-3 MOE	896
147081	71153	71164	GCTCCTTCCACT	1-10-1 MOE	1006
368360	71153	71166	AAGCTCCTTCCACT	2-10-2 MOE	1035
147082	71154	71165	AGCTCCTTCCAC	1-10-1 MOE	1036
368381	71155	71170	GGGAA-AGCTCCTTCCA	3-10-3 MOE	1037
368361	71155	71168	GAAAGCTCCTTCCA	2-10-2 MOE	962
398097	71158	71171	GGCAGTCTTTATCC	2-10-2 MOE	897
147738	71213	71224	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147739	71217	71228	CGTTTGGGTGGC	1-10-1 MOE	1023
147740	71234	71245	TGTGAGGCTCCA	1-10-1 MOE	1062
147741	71275	71286	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398097	71304	71317	GGCAGTCTTTATCC	2-10-2 MOE	897
147727	71702	71713	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
147727	71848	71859	CAGTGGACCACA	1-10-1 MOE	1128
390030	71986	71997	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147102	72015	72026	TGCGAGTTGTTG	1-10-1 MOE	1129
390030	72132	72143	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
147102	72161	72172	TGCGAGTTGTTG	1-10-1 MOE	1129
147722	72199	72210	AAAGTCAGGCCA	1-10-1 MOE	1130
147696	72232	72243	TGGATGATTGGC	1-10-1 MOE	906
147741	72254	72265	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
147722	72345	72356	AAAGTCAGGCCA	1-10-1 MOE	1130
147696	72378	72389	TGGATGATTGGC	1-10-1 MOE	906
147741	72400	72411	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
147711	72446	72457	AAGGGCCCTGGG	1-10-1 MOE	1040
398098	72574	72587	TAACTTCAGTGTCT	2-10-2 MOE	1131
147742	72575	72586	AACTTCAGTGTC	1-10-1 MOE	1041
147698	72595	72606	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
147743	72690	72701	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
398099	72690	72703	GAAGGGCTTCCAGT	2-10-2 MOE	1132

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147744	72694	72705	AGGAAGGGCTTC	1-10-1 MOE	1043
398100	72697	72710	TGACCAGGA-AGGGC	2-10-2 MOE	1133
147745	72700	72711	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
398098	72720	72733	TAACTTCAGTGTCT	2-10-2 MOE	1131
147742	72721	72732	AACTTCAGTGTC	1-10-1 MOE	1041
147698	72741	72752	CCCGCCACCACC	1-10-1 MOE	928
398157	72757	72770	GGAAACATACCCTG	2-10-2 MOE	1045
147743	72836	72847	AGGGCTTCCAGT	1-10-1 MOE	1042
398099	72836	72849	GAAGGGCTTCCAGT	2-10-2 MOE	1132
147744	72840	72851	AGGAAGGGCTTC	1-10-1 MOE	1043
398100	72843	72856	TGACCAGGA-AGGGC	2-10-2 MOE	1133
147745	72846	72857	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
147076	72898	72909	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
368357	72898	72911	CCTTCCACTGATCC	2-10-2 MOE	1046
147077	72899	72910	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
147078	72900	72911	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
398157	72903	72916	GGAAACATACCCTG	2-10-2 MOE	1045
398158	72983	72996	AGGCCCTGAGATTA	2-10-2 MOE	1134
398159	72988	73001	GGTTAAGGCCCTGA	2-10-2 MOE	1135

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398160	72993	73006	GAATAGGTTAAGGC	2-10-2 MOE	1048
147076	73044	73055	TTCCACTGATCC	1-10-1 MOE	1029
368357	73044	73057	CCTTCCACTGATCC	2-10-2 MOE	1046
147077	73045	73056	CTTCCACTGATC	1-10-1 MOE	1047
147078	73046	73057	CCTTCCACTGAT	1-10-1 MOE	1044
147746	73052	73063	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398161	73092	73105	AACAATGTGTTGTA	2-10-2 MOE	1049
147746	73101	73112	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398158	73129	73142	AGGCCCTGAGATTA	2-10-2 MOE	1134
398159	73134	73147	GGTTAAGGCCCTGA	2-10-2 MOE	1135
398160	73139	73152	GAATAGGTTAAGGC	2-10-2 MOE	1048
147746	73198	73209	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398161	73238	73251	AACAATGTGTTGTA	2-10-2 MOE	1049
147746	73247	73258	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
147088	73273	73284	CCCTCTACACCA	1-10-1 MOE	1050
398105	73401	73414	TGCACAGGCAGGTT	2-10-2 MOE	1066
398105	73547	73560	TGCACAGGCAGGTT	2-10-2 MOE	1066
147741	73559	73570	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055
147741	73705	73716	CACCCACTGGTG	1-10-1 MOE	1055

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398162	73968	73981	ACCAAACAGTTCAG	2-10-2 MOE	1057
147745	73991	74002	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
398167	74008	74019	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
398092	74009	74022	AGTCAGGCCATGTG	2-10-2 MOE	1060
398162	74114	74127	ACCAAACAGTTCAG	2-10-2 MOE	1057
147745	74137	74148	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
398167	74154	74165	CAGGCCATGTGG	1-10-1 MOE	1059
147089	74280	74291	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
147090	74281	74292	TTCCCTCTACAC	1-10-1 MOE	955
389949	74310	74321	GCGCGAGCCCGA	1-10-1 MOE	1061
147740	74339	74350	TGTGAGGCTCCA	1-10-1 MOE	1062
389950	74381	74392	CCCTGAAGGTTC	1-10-1 MOE	1063
147089	74426	74437	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
147090	74427	74438	TTCCCTCTACAC	1-10-1 MOE	955
389949	74456	74467	GCGCGAGCCCGA	1-10-1 MOE	1061
147685	74490	74501	GGCTGACATTCA	1-10-1 MOE	975
398101	74510	74523	TTTGATAAAGCCCT	2-10-2 MOE	1064
398102	74536	74549	CTACCTGAGGATTT	2-10-2 MOE	899
398103	74543	74556	CCCAGTACTACCTG	2-10-2 MOE	900

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147685	74636	74647	GGCTGACATTCA	1-10-1 MOE	975
398102	74682	74695	CTACCTGAGGATTT	2-10-2 MOE	899
398103	74689	74702	CCCAGTACTACCTG	2-10-2 MOE	900
147736	74737	74748	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
398104	74805	74818	CAAGAAGACCTTAC	2-10-2 MOE	1065
147736	74883	74894	AGGTAGGAGAAG	1-10-1 MOE	963
147737	74893	74904	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
398105	74894	74907	TGCACAGGCAGGTT	2-10-2 MOE	1066
147737	74919	74930	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
398095	74940	74953	CATCAGCAAGAGGC	2-10-2 MOE	1011
398104	74951	74964	CAAGAAGACCTTAC	2-10-2 MOE	1065
398106	74974	74987	TGGAAAACTGCACC	2-10-2 MOE	1068
398107	74980	74993	TATTCCTGGAAAAC	2-10-2 MOE	902
147745	75030	75041	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
147737	75039	75050	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
398105	75040	75053	TGCACAGGCAGGTT	2-10-2 MOE	1066
147737	75065	75076	ACAGCCAGGTAG	1-10-1 MOE	1067
398108	75077	75090	GGAATGTCTGAGTT	2-10-2 MOE	1136
398095	75086	75099	CATCAGCAAGAGGC	2-10-2 MOE	1011

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147691	75108	75119	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
398106	75120	75133	TGGAAAACTGCACC	2-10-2 MOE	1068
398107	75126	75139	TATTCCTGGAAAAC	2-10-2 MOE	902
147738	75155	75166	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
147745	75176	75187	TTGACCAGGAAG	1-10-1 MOE	1058
398108	75223	75236	GGAATGTCTGAGTT	2-10-2 MOE	1136
398109	75247	75260	CAAGAAGTGTGGTT	2-10-2 MOE	903
147691	75254	75265	GAGGTGGGAAAA	1-10-1 MOE	966
147738	75301	75312	TGGGTGGCCGGG	1-10-1 MOE	1069
398110	75385	75398	GTTCCCTTTGCAGG	2-10-2 MOE	952
147091	75387	75398	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004
398109	75393	75406	CAAGAAGTGTGGTT	2-10-2 MOE	903
398111	75470	75483	GTGAAAATGCTGGC	2-10-2 MOE	904
401385	75494	75507	CCCAGTGGGTTTGA	2-10-2 MOE	890
398166	75499	75510	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147091	75525	75536	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004
147092	75526	75537	TGTTCCCTCTAC	1-10-1 MOE	901
398110	75531	75544	GTTCCCTTTGCAGG	2-10-2 MOE	952
147091	75533	75544	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
147706	75540	75551	GCTGACATCTCG	1-10-1 MOE	1071
398112	75584	75597	CAGCCTGGCACCTA	2-10-2 MOE	1072
398111	75616	75629	GTGAAAATGCTGGC	2-10-2 MOE	904
147746	75617	75628	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398166	75645	75656	GGGCTTCTTCCA	1-10-1 MOE	1070
147091	75671	75682	GTTCCCTCTACA	1-10-1 MOE	1004
147092	75672	75683	TGTTCCCTCTAC	1-10-1 MOE	901
398113	75693	75706	AGGAGGTTAAACCA	2-10-2 MOE	905
398112	75730	75743	CAGCCTGGCACCTA	2-10-2 MOE	1072
147746	75763	75774	TAAAAACAACAA	1-10-1 MOE	1073
398114	75770	75783	AGGCATATAGCAGA	2-10-2 MOE	1075
398115	75786	75799	AGTAAATATTGGCT	2-10-2 MOE	1076
398116	75799	75812	TAATGACCTGATGA	2-10-2 MOE	1137
398113	75839	75852	AGGAGGTTAAACCA	2-10-2 MOE	905
390030	75839	75850	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398115	75932	75945	AGTAAATATTGGCT	2-10-2 MOE	1076
398116	75945	75958	TAATGACCTGATGA	2-10-2 MOE	1137
398106	75982	75995	TGGAAAACTGCACC	2-10-2 MOE	1068
390030	75985	75996	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Seq ID NO
398106	76127	76140	TGGAAAACTGCACC	2-10-2 MOE	1068
147690	76196	76207	TGAAGTTAATTC	1-10-1 MOE	1138
147690	76341	76352	TGAAGTTAATTC	1-10-1 MOE	1138
147724	76740	76751	GAAATTGAGGAA	1-10-1 MOE	1139
147089	76873	76884	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
147679	76881	76892	CAAAAGGATCCC	1-10-1 MOE	907
147724	76885	76896	GAAATTGAGGAA	1-10-1 MOE	1139
147089	77018	77029	TCCCTCTACACC	1-10-1 MOE	956
147679	77026	77037	CAAAAGGATCCC	1-10-1 MOE	907
147693	77240	77251	GTGCGCTCCCAT	1-10-1 MOE	1078
147697	77759	77770	CCCCAGCAGCGG	1-10-1 MOE	1000

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 177-190 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 177-190 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 177-190 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 886, 859, ou 853. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 177-190 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147022, 147023, ou 147024.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 195-228 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 195-228 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 195-228 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada

entre SEQ ID NO 877, 868, 882, 886, 859, 853, 865, 835, 843, 846, 842, 848, 874, 849, 863, 855, 850, 864, ou 834. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 195-228 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147019, 147020, 147021, 147022, 147023, 147024, 147025, 147026, 147027, 147028, 147073, 147029, 147030, 147036, 147037, 147038, 147039, 147040, ou 147041.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 323-353 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 323-353 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 323-353 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 866, 881, 869, 883, 858, 833, 875, 837, 829, 871, 884, 887, 839, 830, 840, 861, ou 879. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 323-353 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147042, 147043, 147044, 147045, 147046, 147047, 147051, 147052, 147053, 147054, 147055, 147056, 147057, 147058, 147059, 147060, ou 147061.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 322-353 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 322-353 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 322-353 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 842, 866, 881, 869, 883, 858, 833, 875, 837, 829, 871, 884, 887, 839, 830, 840, 861, ou 879. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 322-353 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147073, 147042, 147043, 147044, 147045, 147046, 147047, 147051, 147052, 147053, 147054, 147055, 147056, 147057, 147058, 147059, 147060, ou 147061.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 679-799 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 679-799 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleo-

tídeos 679-799 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 883, 858, 883, ou 858. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 679-799 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147045, 147046, 147045, ou 147046.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 679-827 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 679-827 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 679-827 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 883, 858, 883, 858, ou 851. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 679-827 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147045, 147046, 147045, 147046, ou 147066.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1024-1046 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1024-1046 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1024-1046 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 841, 862, 880, 857, 851, 876, 838, 860, 878, 856, 832, ou 842. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1024-1046 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147062, 147063, 147064, 147065, 147066, 147067, 147068, 147069, 147070, 147071, 147072, ou 147073.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 992-1046 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 992-1046 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 992-1046 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 831, 841, 862, 880, 857, 851, 876, 838, 860, 878, 856, 832, ou 842. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 992-1046 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 404131, 147062, 147063, 147064, 147065, 147066,

147067, 147068, 147069, 147070, 147071, 147072, ou 147073.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1868-1881 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1868-1881 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1868-1881 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 886, 859, ou 853. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1868-1881 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147022, 147023, ou 147024.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1886-1919 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1886-1919 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1886-1919 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 877, 868, 882, 886, 859, 865, 843, 846, 874, 863, 855, 864, ou 834. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1886-1919 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147019, 147020, 147021, 147022, 147023, 147025, 147027, 147028, 147030, 147037, 147038, 147040, ou 147041.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1869-1919 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1869-1919 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1869-1919 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 859, 853, 877, 868, 882, 886, 859, 865, 843, 846, 874, 863, 855, 864, ou 834. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1869-1919 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147023, 147024, 147019, 147020, 147021, 147022, 147023, 147025, 147027, 147028, 147030, 147037, 147038, 147040, ou 147041.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1976-1989 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-

sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1976-1989 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1976-1989 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 886, 859, ou 853. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1976-1989 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147022, 147023, ou 147024.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 1995-2027 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 1995-2027 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1995-2027 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 868, 882, 886, 859, 853, 865, 835, 843, 846, 848, 874, 849, 863, 855, 850, 864, ou 834. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 1995-2027 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147020, 147021, 147022, 147023, 147024, 147025, 147026, 147027, 147028, 147029, 147030, 147036, 147037, 147038, 147039, 147040, ou 147041.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 2366-2382 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 2366-2382 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 2366-2382 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 867 ou 873. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 2366-2382 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 404199 ou 404134.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 6220-6233 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 6220-6233 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 6220-6233 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 870, 836, ou 844. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 6220-6233

de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147032, 147033, ou 147034.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 6288-6300 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 6288-6300 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 6288-6300 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 869 ou 883. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 6288-6300 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147044 ou 147045.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 6329-6342 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 6329-6342 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 6329-6342 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 870, 836, ou 844. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 6329-6342 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147032, 147033, ou 147034.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 6397-6409 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 6397-6409 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 6397-6409 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 869 ou 883. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 6397-6409 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147044 ou 147045.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 7057-7178 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 7057-7178 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 7057-7178 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 830, 840, 861, 830, ou 840. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 7057-7178 de

SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147058, 147059, 147060, 147058, ou 147059.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 8630-8750 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 8630-8750 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 8630-8750 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 843, 846, 843, ou 846. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 8630-8750 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147027, 147028, 147027, ou 147028.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 10957-11077 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 10957-11077 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 10957-11077 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 881, 869, 881, ou 869. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 10957-11077 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147043, 147044, 147043, ou 147044.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 11605-11623 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 11605-11623 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 11605-11623 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 856, 878, ou 856. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 11605-11623 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147071, 147070, ou 147071.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 12805-12817 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 12805-12817 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto diri-

gido para 12805-12817 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 874 ou 885. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 12805-12817 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147030 ou 147031.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 12986-12998 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 12986-12998 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 12986-12998 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 874 ou 885. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 12986-12998 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147030 ou 147031.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 15560-15572 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 15560-15572 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 15560-15572 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 876 ou 838. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 15560-15572 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147067 ou 147068.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 17787-17941 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 17787-17941 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 17787-17941 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 874 ou 880. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 17787-17941 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147030 ou 147064.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 21190-21202 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 21190-21202 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto diri-

gido para 21190-21202 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 843 ou 846. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 21190-21202 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147027 ou 147028.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 21358-21370 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 21358-21370 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 21358-21370 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 843 ou 846. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 21358-21370 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 017027 ou 147028.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 24318-24332 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 24318-24332 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 24318-24332 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 881, 869, 883, ou 858. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 24318-24332 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147043, 147044, 147045, ou 147046.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 24486-24501 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 24486-24501 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 24486-24501 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 881, 869, 858, ou 833. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 24486-24501 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147043, 147044, 147046, ou 147047.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 25065-25077 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto

anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 25065-25077 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 25065-25077 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 864 ou 834. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 25065-25077 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147040 ou 147041.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 25232-25245 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 25232-25245 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 25232-25245 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 850, 864, ou 834. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 25232-25245 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147039, 147040, ou 147041.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 25508-25523 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 25508-25523 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 25508-25523 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 839 ou 879. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 25508-25523 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147057 ou 147061.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 25676-28890 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 25676-28890 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 25676-28890 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 839, 860, ou 878. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 25676-28890 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147057, 147069, ou 147070.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 33056-33069 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 33056-33069 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 33056-33069 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 860, 878, ou 856. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 33056-33069 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147069, 147070, ou 147071.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 33205-33217 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 33205-33217 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 33205-33217 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 878 ou 856. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 33205-33217 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 14707 ou 147071.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 33318-33334 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 33318-33334 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 33318-33334 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 858, 854, ou 875. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 33318-33334 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147046, 147049, ou 147051.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 33466-33482 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 33466-33482 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 33466-33482 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 858, 833, ou 875. Em algumas modalidades refe-

ridas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 33466-33482 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147046, 147047, ou 147051.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 33640-33656 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 33640-33656 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 33640-33656 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 858 ou 875. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 33640-33656 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147046 ou 147051.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 33788-33804 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 33788-33804 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 33788-33804 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 858 ou 875. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 33788-33804 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147046 ou 147051.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 35437-35449 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 35437-35449 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 35437-35449 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 840 ou 861. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 35437-35449 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147059 ou 147060.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 40353-40373 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 40353-40373 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 40353-40373 compreende uma seqüência de nucleotídeos sele-

cionada entre SEQ ID NO 879 ou 881. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 40353-40373 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147061 ou 147043.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 42527-42541 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 42527-42541 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 42527-42541 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 885, 870, ou 844. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 42527-42541 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147031, 147032, ou 147034.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 42675-42689 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 42675-42689 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 42675-42689 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 885, 870, 836, ou 844. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 42675-42689 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147031, 147032, 147033, ou 147034.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 46313-46328 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 46313-46328 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 46313-46328 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 839, 830, 840, ou 879. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 46313-46328 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147057, 147058, 147059, ou 147061.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 46461-46476 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto

anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 46461-46476 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 46461-46476 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 839, 840, ou 879. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 46461-46476 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147057, 147059, ou 147061.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 48369-48381 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 48369-48381 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 48369-48381 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 842 ou 845. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 48369-48381 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147073 ou 147074.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 48714-48726 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 48714-48726 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 48714-48726 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 843 ou 846. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 48714-48726 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147027 ou 147028.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 49050-49062 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 49050-49062 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 49050-49062 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 876 ou 838. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 49050-49062 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147067 ou 147068.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos

49672-49684 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 49672-49684 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 49672-49684 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 842 ou 845. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 49672-49684 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147073 ou 147074.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 52292-52304 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 52292-52304 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 52292-52304 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 849 ou 863. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 52292-52304 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147036 ou 147037.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 52438-52450 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 52438-52450 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 52438-52450 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 849 ou 863. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 52438-52450 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147036 ou 147037.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 53445-53458 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 53445-53458 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 53445-53458 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 866, 881, ou 869. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 53445-53458 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147042, 147043, ou 147044.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 53591-53604 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 53591-53604 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 53591-53604 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 866, 874, 881, 885, ou 869. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 53591-53604 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147042, 147030, 147043, 147031, ou 147044.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 53738-53750 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 53738-53750 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 53738-53750 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 874 ou 885. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 53738-53750 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147030 ou 147031.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 53783-53795 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 53783-53795 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 53783-53795 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 864 ou 834. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 53783-53795 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147040 ou 147041.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 55008-55020 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 55008-55020 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 55008-55020 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 866 ou 881. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 55008-55020 de

SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147042 ou 147043.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 55154-55166 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 55154-55166 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 55154-55166 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 866 ou 881. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 55154-55166 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147042 ou 147043.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 55682-55695 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 55682-55695 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 55682-55695 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 877 ou 882. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 55682-55695 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147019 ou 147021.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 56275-56293 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 56275-56293 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 56275-56293 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 871, 884, 887, 830, 840, 861, ou 879. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 56275-56293 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147054, 147055, 147056, 147058, 147059, 147060, ou 147061.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 56418-56439 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 56418-56439 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 56418-56439 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 875, 829, 871, 884, 887, 839, 830, ou 879. Em

algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 56418-56439 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147051, 147053, 147054, 147055, 147056, 147057, 147058, ou 147061.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 57264-57276 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 57264-57276 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 57264-57276 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 883 ou 858. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 57264-57276 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147045 ou 147046.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 61276-61293 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 61276-61293 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 61276-61293 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 856, 847, 849, 863, 855, 850, ou 864. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 61276-61293 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147071, 147035, 147036, 147037, 147038, 147039, ou 147040.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 61257-61320 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 61257-61320 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 61257-61320 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 881, 856, 847, 849, 863, 855, 850, 864, ou 886. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 61257-61320 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147043, 147071, 147035, 147036, 147037, 147038, 147039, 147040, ou 147071.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 61422-61439 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto

anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 61422-61439 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 61422-61439 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 844, 847, 849, 863, 855, ou 864. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 61422-61439 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147034, 147035, 147036, 147037, 147038, ou 147040.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 61422-61466 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 61422-61466 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 61422-61466 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 844, 847, 849, 863, 855, 864, ou 856. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 61422-61466 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147034, 147035, 147036, 147037, 147038, 147040, ou 147071.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 63065-63078 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 63065-63078 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 63065-63078 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 851 ou 838. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 63065-63078 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147066 ou 147068.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 63207-63222 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 63207-63222 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 63207-63222 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 841 ou 851. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 63207-63222 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147062 ou 147066.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 64538-64550 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 64538-64550 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 64538-64550 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 849 ou 863. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 64538-64550 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147036 ou 147037.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 64864-64876 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 64864-64876 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 64864-64876 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 851 ou 876. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 64864-64876 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147066 ou 147067.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 65010-65028 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 65010-65028 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 65010-65028 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 851, 876, ou 883. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 65010-65028 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147066, 147067, ou 147045.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 65163-65175 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 65163-65175 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 65163-65175 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 883 ou 858. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 65163-65175 de

SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147045 ou 147046.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 65408-65422 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 65408-65422 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 65408-65422 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 883 ou 856. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 65408-65422 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147068 ou 147071.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 65549-65568 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 65549-65568 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 65549-65568 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 860, 838, ou 856. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 65549-65568 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147069, 147068, ou 147071.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 67741-67754 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 67741-67754 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 67741-67754 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 848, 874, ou 885. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 67741-67754 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147029, 147030, ou 147031.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 67886-67900 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 67886-67900 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 67886-67900 compreende uma seqüência de nucleotídeos sele-

cionada entre SEQ ID NO 846, 848, 874, ou 885. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 67886-67900 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147028, 147029, 147030, ou 147031.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 68867-68880 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 68867-68880 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 68867-68880 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 881, 869, ou 883. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 68867-68880 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147043, 147044, ou 147045.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 69013-69532 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 69013-69532 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 69013-69532 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 881, 869, 883, 858, 856, 832, ou 842. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 69013-69532 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147043, 147044, 147045, 147046, 147071, 147072, ou 147073.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 69665-69880 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 69665-69880 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 69665-69880 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 856, 832, 842, 845, ou 851. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 69665-69880 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147071, 147072, 147073, 147074, ou 147066.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos

70611-70630 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 70611-70630 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 70611-70630 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 859, 841, 862, 880, 857, ou 851. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 70611-70630 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147023, 147062, 147063, 147064, 147065, ou 147066.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 70762-70776 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 70762-70776 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 70762-70776 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 862, 880, 857, ou 851. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 70762-70776 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147063, 147064, 147065, ou 147066.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 70998-71010 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 70998-71010 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 70998-71010 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 832 ou 842. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 70998-71010 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147072 ou 147073.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 71144-714364 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 71144-714364 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 71144-714364 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 832, 842, 845, 863, 855, ou 850. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleo-

tídeos 71144-714364 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147072, 147073, 147074, 147037, 147038, ou 147039.

Em algumas modalidades, uma região alvo é nucleotídeos 71497-71652 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto é dirigido para nucleotídeos 71497-71652 de SEQ ID NO: 11. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para 71497-71652 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre SEQ ID NO 863, 855, 850, ou 879. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para nucleotídeos 71497-71652 de SEQ ID NO: 11 é selecionado entre Isis No 147037, 147038, 147039, ou 147061.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm 8 a 16, preferencialmente 9 a 15, more preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm 9 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm 10 a 14 nucleotídeos de extensão. Em algumas modalidades, os compostos anti-sentido curtos referidos são oligonucleotídeos anti-sentido curtos.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B são gápmeros curtos. Em algumas modalidades referidas, gápmeros curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B compreendem no mínimo uma modificação de alta afinidade em um ou mais asas do composto. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B compreendem 1 a 3 modificações de alta afinidade em cada asa. Em algumas modalidades referidas, os nucleosídeos ou nucleotídeos da asa compreendem uma modificação 2'. Em algumas modalidades referidas, os monômeros da asa são BNA's. Em algumas modalidades referidas, os monômeros da asa são selecionados entre α-L-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, β-D-Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, Etilenoóxi (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, Aminoóxi (4'-CH_2-O-N(R)-2')

BNA e Oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa compreendem um substituinte na posição 2' selecionado entre alila, amino, azido, tio, O-alila, O-C_1-C_{10} alquila, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-O$(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-N$(R_m)(R_n)$, e O-CH_2-C(=O)-N$(R_m)(R_n)$, onde cada R_m e R_n é, independentemente, H ou C_1-C_{10} alquila substituída ou não-substituída. Em algumas modalidades, os monômeros de uma asa são nucleotídeos 2'MOE.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B compreendem um gap entre a asa 5' e a asa 3'. Em algumas modalidades o gap compreende cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, ou quatorze monômeros. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são desoxirribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, os monômeros do gap são ribonucleotídeos não modificados. Em algumas modalidades, gap de modificações de gap (se houver) resultam em um composto anti-sentido que, quando ligado a seu ácido nucléico alvo, suporta clivagem por uma RNase, incluindo, mas não limitada a, RNase H.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm ligações monoméricas uniformes. Em algumas modalidades referidas, estas ligações são todas ligações fosforotioato. Em algumas modalidades, as ligações são todas ligações fosfodiester. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm espinhas dorsais mistas.

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm monômeros de extensão. Em al-

gumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B têm 16 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B compreendem 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B compreendem 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B compreendem 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B compreendem 12 a 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

Em algumas modalidades, a invenção proporciona métodos para modular a expressão de PTP1B. Em algumas modalidades, os métodos referidos compreendem uso de um ou mais composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B, em que o composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B tem a partir de cerca de 8 a cerca de 16, preferencialmente 9 a 15, mais preferencialmente 9 a 14, mais preferencialmente 10 a 14 monômeros (isto é, a partir de cerca de 8 a cerca de 16 monômeros ligados). Uma pessoa com conhecimento regular da técnica reconhecerá que isto compreende métodos para modular a expressão de PTP1B usando um ou mais compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 monômeros.

Em algumas modalidades, métodos para modular PTP1B compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B que tem 8 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PTP1B compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B que tem 9 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PTP1B com-

preendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B que tem 10 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PTP1B compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B que tem 11 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PTP1B compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B que tem 12 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PTP1B compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B que tem 13 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PTP1B compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B que tem 14 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PTP1B compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B que tem 15 monômeros de extensão. Em algumas modalidades, métodos para modular PTP1B compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B que tem 16 monômeros de extensão.

Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de PTP1B compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B compreendendo 9 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de PTP1B compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B compreendendo 10 a 15 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de PTP1B compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B compreendendo 12 a 14 monômeros. Em algumas modalidades, métodos para modular a expressão de PTP1B compreendem uso de um composto anti-sentido curto dirigido para um ácido nucléico PTP1B compreendendo 12 ou 14 nucleotídeos ou nucleosídeos.

10. PTEN

Em algumas modalidades, a invenção proporciona compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico codificando PTEN. Em

algumas modalidades, os compostos referidos são usados para modular a expressão de PTEN *if* células. Em algumas modalidades referidas, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTEN são administrados a um animal. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTEN são úteis para estudar PTEN, para estudar algumas nucleases e/ou para avaliar atividade anti-sentido. Em algumas modalidades referidas, compostos anti-sentido curtos dirigidos para ácidos nucléicos PTEN são úteis para avaliar alguns motivos e/ou modificações químcias. Em algumas modalidades, a administração de um composto anti-sentido curto dirigido para ácido nucléico PTEN a um animal resulta em uma alteração fenotípica mensurável.

Os compostos anti-sentido curtos tendo por alvo PTEN podem ter qualquer uma ou mais propriedades ou características dos compostos anti-sentido curtos descritos de modo geral aqui, neste requerimento de patente. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico PTP1B têm um motivo (asa – gap deóxi –asa) selecionado entre 1-12-1, 1-1-10-2, 2-10-1-1, 3-10-3, 2-10-3, 2-10-2, 1-10-1,1-10-2, 3-8-3, 2-8-2, 1-8-1, 3-6-3 ou 1-6-1, mais preferencialmente 1-10-1, 2-10-2, 3-10-3, e 1-9-2.

Alguns Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para um Ácido Nucléico PTEN

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são dirigidos para um ácido nucléico PTEN tendo a seqüência do GENBANK® de Acesso Nº NM_000314.4, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 14. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são dirigidos para um ácido nucléico PTEN tendo a seqüência de nucleotídeos 8063255 a 8167140 da seqüência do GENBANK® de Acesso Nº NT_033890.3, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 15. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 14 é no mínimo 90% complementar à SEQ ID NO: 14. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 14 é no mínimo 95% complementar à SEQ

ID NO: 14. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 15 é 100% complementar à SEQ ID NO: 15. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 15 é no mínimo 90% complementar à SEQ ID NO: 15. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 15 é no mínimo 95% complementar à SEQ ID NO: 15. Em algumas modalidades referidas, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 15 é 100% complementar à SEQ ID NO: 15.

Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 14 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre as seqüências de nucleotídeos determinadas nas Tabelas 20 e 21. Em algumas modalidades, um composto anti-sentido curto dirigido para SEQ ID NO: 15 compreende uma seqüência de nucleotídeos selecionada entre as seqüências de nucleotídeos determinadas nas Tabelas 22 e 23.

Cada seqüência de nucleotídeo determinada nas Tabelas 20, 21, 22, e 23 é independente de qualquer modificação para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Deste modo, compostos anti-sentido curtos compreendendo uma seqüência de nucleotídeos conforme determinado nas Tabelas 20, 21, 22, e 23 podem compreender, independentemente, uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase. Compostos anti-sentido descritos pelo número Isis (Isis NO.) indicam uma combinação de seqüência de nucleobase e uma ou mais modificações para uma porção açúcar, uma ligação internucleosídeos, ou uma nucleobase.

A Tabela 20 ilustra compostos anti-sentido curtos que são 100% complementares à SEQ ID NO: 14. A Tabela 22 ilustra compostos anti-sentido curtos que são 100% complementares à SEQ ID NO: 15. A coluna com o título 'motivo de gápmero' indica o motivo asa-gap-asa de cada compostos anti-sentido curtos. O segmento de gap compreende 2'-desoxinucleotídeos e cada nucleotídeo de cada segmento de asa compreende um açúcar 2'-modificado. O açúcar 2'-modificado em particular também é indicado na coluna de 'motivo de gápmero'. Por exemplo, '2-10-2 MOE'

significa um motivo de gápmero 2-10-2, onde um segmento de gap de dez 2'-desoxinucleotídeos é flanqueado por segmentos de asa de dois nucleotídeos, onde os nucleotídeos dos segmentos de asa são nucleotídeos 2'-MOE. Ligações internucleosídeos são fosforotioato. Os compostos anti-sentido curtos compreendem 5-metilcitidina ao invés de citosina não modificada, a menos que "citosina não modificada" seja listada na coluna de motivo de gápmero, em cujo caso as citosinas indicadas são citosinas não modificadas. Por exemplo, "5-mC em gap somente" indica que o segmento do gap tem 5-metilcitosinas, ao passo que os segmentos de asa têm citosinas não modificadas.

Os nucleotídeos 2'-modificados e abreviações incluem: 2'-O-metoxietila (MOE); 2'-O-metila (OMe); 2'-O-(2,2,3,3,3-pentafluoropropila) (PentaF); 2'-O-[(2-metoxi)etila]-4'-tio (2'-MOE-4'-tio);. (R)-CMOE-BNA. Conforme ilustrado nas Tabelas 20 e 22, uma asa pode compreender monômeros compreendendo mais de tipo de substituinte 2'. Por exemplo, 1-2-10-2 MOE/PentaF/MOE indica um nucleotídeo MOE-modificado, seguido por dois nucleotídeos PentaF-modificados, seguido por um gap de dez desoxinucleotídeos, seguido por dois nucleotídeos PentaF-modificados. Por exemplo, 1-1-10-2 2'-(butilacetomido)-palmitamida Metilenoóxi BNA/Metilenoóxi BNA indica que o 5'-most nucleotídeo é 2'-(butilacetomida)-palmitamida, o segundo nucleotídeo é um nucleotídeo metilenoóxi BNA, e a asa 3' é metilenoóxi BNA. A menos que indicado de modo diverso, citosinas são 5-metilcitosinas e ligações internucleosídeos são fosforotioato.

Tabela 20: Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para SEQ ID NO: 14

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
390092	5530	5541	AGAATGA-GACTT	1-10-1 MOE	1514
390091	5435	5446	TGAGGCAT-TATC	1-10-1 MOE	1522
390090	5346	5357	AGAGTATCT-GAA	1-10-1 MOE	1227
390088	5162	5173	CACATTAA-CAGT	1-10-1 MOE	1511

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
390087	5126	5137	GTGGCAACCA-CA	1-10-1 MOE	1501
390085	5031	5042	ATTT-GATGCTGC	1-10-1 MOE	1505
390084	4982	4993	CAAAGA-ATGGTG	1-10-1 MOE	1215
390082	4910	4921	AGGACTTGG-GAT	1-10-1 MOE	1503
390080	4833	4844	TGCTGCA-CATCC	1-10-1 MOE	1150
392067	4832	4845	CTGCTGCA-CATCCA	2-10-2 Metileno-óxi BNA citosinas não modificadas em gap	1510
390078	4714	4725	CTTTCAGTCA-TA	1-10-1 MOE	1520
390077	4693	4704	GTCAAATTCTAT	1-10-1 MOE	1252
390076	4599	4610	TTCCAATGAC-TA	1-10-1 MOE	1506
390075	4576	4587	GTAAGCA-AGGCT	1-10-1 MOE	#N/A
390074	4533	4544	ACCCTCATT-CAG	1-10-1 MOE	1513
390068	4191	4202	GTAAATCCTA-AG	1-10-1 MOE	1515
390064	4001	4012	ACCACAGC-TAGT	1-10-1 MOE	1498
390063	3977	3988	CACCAATA-AGTT	1-10-1 MOE	1219
390058	3828	3839	AGTAGTTG-TACT	1-10-1 MOE	1192
390056	3793	3804	GGGCATATCA-AA	1-10-1 MOE	1521
390054	3705	3716	AACACTGCA-CAT	1-10-1 MOE	1493
390052	3623	3634	GACAATTTC-TAC	1-10-1 MOE	1492

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
390050	3503	3514	GTATTCAAG-TAA	1-10-1 MOE	1140
390049	3479	3490	GTTAATGA-CATT	1-10-1 MOE	1491
390047	3428	3439	TGTGTAAGGT-CA	1-10-1 MOE	1490
390041	3175	3186	TTAG-CACTGGCC	1-10-1 MOE	1489
398076	3171	3182	CACTGGCCTT-GA	1-10-1 MOE	1488
398009	3170	3183	GCACTGGCCTT GAT	2-10-2 MOE	1487
398075	3111	3122	AAATCATTGT-CA	1-10-1 MOE	1233
398008	3110	3123	TAAATCATTGT-CAA	2-10-2 MOE	1486
398074	2913	2924	GCACCAA-TATGC	1-10-1 MOE	1248
398007	2912	2925	AGCACCAA-TATGCT	2-10-2 MOE	1247
398073	2681	2692	TTAGCCA-ACTGC	1-10-1 MOE	1485
398006	2680	2693	CTTAGCCA-ACTGCA	2-10-2 MOE	1484
390033	2679	2690	AGCCAACTG-CAA	1-10-1 MOE	1483
398072	2671	2682	GCAAACT-TATCT	1-10-1 MOE	1482
398005	2670	2683	TGCAAACT-TATCTG	2-10-2 MOE	1481
390030	2534	2545	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398071	2533	2544	TTATAAA-ACTGG	1-10-1 MOE	1480
398004	2532	2545	TTTATAAA-ACTGGA	2-10-2 MOE	1479
390029	2510	2521	AAAGTGC-CATCT	1-10-1 MOE	1478

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
390028	2491	2502	TCCTAATTGAAT	1-10-1 MOE	1477
398070	2481	2492	ATTTTAAATGTC	1-10-1 MOE	1476
398003	2480	2493	AATTTTAA-ATGTCC	2-10-2 MOE	1475
390027	2455	2466	AGGTATATA-CAT	1-10-1 MOE	1206
398069	2451	2462	ATATACATGA-CA	1-10-1 MOE	1474
398002	2450	2463	TATATACAT-GACAC	2-10-2 MOE	1473
398068	2440	2451	ACAGCTACA-CAA	1-10-1 MOE	1472
398001	2439	2452	CACAGCTACA-CAAC	2-10-2 MOE	1471
390026	2438	2449	AGCTACACA-ACC	1-10-1 MOE	1470
390025	2406	2417	GTGTCAAA-ACCC	1-10-1 MOE	1211
398067	2405	2416	TGTCAAA-ACCCT	1-10-1 MOE	1210
398000	2404	2417	GTGTCAAA-ACCCTG	2-10-2 MOE	1469
398066	2372	2383	AGATTGGT-CAGG	1-10-1 MOE	1468
397999	2371	2384	AAGATTGGT-CAGGA	2-10-2 MOE	1467
398065	2349	2360	GTTCCTATA-ACT	1-10-1 MOE	1466
397998	2348	2361	TGTTCCTATA-ACTG	2-10-2 MOE	1465
398064	2331	2342	CTGACACA-ATGT	1-10-1 MOE	1464
397997	2330	2343	TCTGACACA-ATGTC	2-10-2 MOE	1463
398063	2321	2332	GTCCTATTGC-CA	1-10-1 MOE	1205

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
397996	2320	2333	TGTCC-TATTGCCAT	2-10-2 MOE	1462
390022	2286	2297	CAGTTTATTCAA	1-10-1 MOE	1142
336221	2230	2243	TCA-GACTTTTGTAA	3-8-3 MOE	1461
336220	2224	2237	TTTTGTA-ATTTGTG	3-8-3 MOE	1460
336219	2209	2222	ATGCT-GATCTTCAT	3-8-3 MOE	1459
390021	2203	2214	CTTCATCAAA-AG	1-10-1 MOE	1458
336218	2201	2214	CTTCATCAAA-AGGT	3-8-3 MOE	1457
389779	2201	2212	TCATCAAA-AGGT	1-9-2 MOE	1176
389979	2201	2212	TCATCAAA-AGGT	1-10-1 MOE	1176
397995	2200	2213	TTCATCAAA-AGGTT	2-10-2 MOE	1456
336217	2192	2205	AAGGTT-CATTCTCT	3-8-3 MOE	1455
390020	2183	2194	TCTGGATCA-GAG	1-10-1 MOE	1149
336216	2182	2195	CTCTGGATCA-GAGT	3-8-3 MOE	1454
336215	2169	2182	TCAGTGGTGT-CAGA	3-8-3 MOE	1453
398062	2166	2177	GGTGTCAGAA-TA	1-10-1 MOE	1255
397994	2165	2178	TGGTGTCAGA-ATAT	2-10-2 MOE	1452
390019	2163	2174	GTCAGAA-TATCT	1-10-1 MOE	1173
336214	2157	2170	GAATATCTATA-ATG	3-8-3 MOE	1573
398061	2151	2162	ATAATGAT-CAGG	1-10-1 MOE	1451

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
397993	2150	2163	TATAATGAT-CAGGT	2-10-2 MOE	1450
336213	2146	2159	ATGAT-CAGGTTCAT	3-8-3 MOE	1449
389778	2144	2155	TCAGGTT-CATTG	1-9-2 MOE	1448
389978	2144	2155	TCAGGTT-CATTG	1-10-1 MOE	1448
398060	2137	2148	CATTGTCAC-TAA	1-10-1 MOE	1447
336212	2136	2149	TCATTGTCAC-TAAC	3-8-3 MOE	1446
397992	2136	2149	TCATTGTCAC-TAAC	2-10-2 MOE	1446
336211	2112	2125	ACAGAAGTT-GAACT	3-8-3 MOE	1445
390017	2111	2122	GAAGTTGA-ACTG	1-10-1 MOE	1444
398059	2108	2119	GTTGAACTGC-TA	1-10-1 MOE	1443
397991	2107	2120	AGTTGA-ACTGCTAG	2-10-2 MOE	1442
336210	2104	2117	TGAACTGC-TAGCCT	3-8-3 MOE	1441
335340	2104	2118	TTGAACTGC-TAGCCT	1-10-4 MOE	1440
335339	2103	2117	TGAACTGC-TAGCCTC	1-10-4 MOE	1439
335338	2102	2116	GAACTGC-TAGCCTCT	1-10-4 MOE	1438
335337	2101	2115	AACTGC-TAGCCTCTG	1-10-4 MOE	1437
335336	2100	2114	ACTGC-TAGCCTCTGG	1-10-4 MOE	1436
390430	2099	2111	GC-TAGCCTCTGGA	1-10-2 MOE Citosinas não modificadas	1163

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
390431	2099	2111	GC-TAGCCTCTGGA	1-10-2 MOE Citosinas não modificadas C em asa 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1163
390432	2099	2111	GC-TAGCCTCTGGA	1-10-2 MOE	1163
390433	2099	2111	GC-TAGCCTCTGGA	1-10-2 MOE Citosinas não modificadas Nt 6 é 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1163
390434	2099	2111	GC-TAGCCTCTGGA	1-10-2 MOE Citosinas não modificadas Nt 7 é 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1163
390435	2099	2111	GC-TAGCCTCTGGA	1-10-2 MOE Citosinas não modificadas Nt 9 é 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1163
335335	2099	2113	CTGC-TAGCCTCTGGA	1-10-4 MOE	1435
389777	2098	2109	TAGCCTCTG-GAT	1-9-2 MOE	1434
389954	2098	2109	TAGCCTCTG-GAT	1-10-1 MOE	1434
335334	2098	2112	TGC-TAGCCTCTG-GAT	1-10-4 MOE	1433
331429	2097	2110	CTAGCCTCTG-GATT	2-10-2 MOE	1431
335349	2097	2110	CTAGCCTCTG-GATT	2-10-2 MOE	1431
335367	2097	2110	CTAGCCTCTG-GATT	2-10-2 Metileno-óxi BNA	1431

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
335378	2097	2110	CTAGCCTCTG-GATT	2-10-2 Metileno-óxi BNA	1431
392061	2097	2110	CTAGCCTCTG-GATT	2-10-2 Metileno-óxi BNA citosinas não modificadas em gap	1431
383991	2097	2109	TAGCCTCTG-GATT	1-10-2 2'-(acetilamino-butila-acetamido)-colesterol/MOE	1432
383992	2097	2109	TAGCCTCTG-GATT	1-10-2 ácido 2'-(acetilamino-butila-acetamido)-cólico/MOE	1432
386970	2097	2109	TAGCCTCTG-GATT	1-10-2 MOE	1432
390578	2097	2109	TAGCCTCTG-GATT	1-10-2 MOE Citosinas não modificadas Ts em asas são 2-tiotiminas	1432
390614	2097	2109	TAGCCTCTG-GATT	1-10-2 PentaF	1432
335333	2097	2111	GCTAGCCTCTG GATT	1-10-4 MOE	1430
386683	2097	2109	TAGCCTCTG-GATT	1-10-2 2'-(butilacetamido)-palmitamida/MOE	1432
371975	2096	2110	CTAGCCTCTG-GATTT	3-10-2 MOE	1429
335341	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 MOE	1428

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
335350	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 MOE	1428
335368	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 Metileno-óxi BNA Ligações fosfodi-éster em asas	1428
335379	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 Metileno-óxi BNA	1428
383739	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 MOE 5-metilcitosina em gap	1428
384071	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 OMe 5-metilcitosina em gap	1428
384073	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 Metileno-óxi BNA 5-metilcitosina em gap	1428
390576	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 MOE 5-metilcitosina em gap T's em asas são 2-tiotiminas	1428
390580	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 MOE Pirimidinas em asas são 5-tiazol citosinas não modificadas em gap	1428
390581	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 MOE citosinas não modificadas em gap	1428
391863	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 MOE Citosinas não modificadas	1428

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
391864	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 Metileno-óxi BNA citosinas não modificadas em gap	1428
391865	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 Metileno-óxi BNA Citosinas não modificadas	1428
375560	2096	2110	CTAGCCTCTG-GATTT	2-10-3 MOE	1429
391172	2096	2110	CTAGCCTCTG-GATTT	Metilenoóxi BNA Citosinas não modificadas	1429
391175	2096	2110	CTAGCCTCTG-GATTT	2-10-3 Metileno-óxi BNA	1429
391449	2096	2110	CTAGCCTCTG-GATTT	2-10-3 MOE Citosinas não modificadas	1429
392054	2096	2110	CTAGCCTCTG-GATTT	2-10-3 Metileno-óxi BNA citosinas não modificadas em gap	1429
392055	2096	2110	CTAGCCTCTG-GATTT	2-10-3 MOE citosinas não modificadas em gap	1429
362977	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	2-12-2 MOE	1428
386770	2096	2109	TAGCCTCTG-GATTT	1-11-2 MOE	1427
390577	2096	2109	TAGCCTCTG-GATTT	1-10-3 MOE Citosinas não modificadas T's em asas são 2-tiotiminas	1427
335332	2096	2110	CTAGCCTCTG-GATTT	1-10-4 MOE	1429

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
390579	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	1-1-1-10-3 MO-E/4'-tio/2'-O-[(2-metoxi)etila]-4'-tio/2'-O-[(2-metoxi)etila]-4'-tio citosinas não modificadas em asas Ligação fosforo-diéster em asas	1428
391173	2096	2110	CTAGCCTCTG-GATTT	2-10-3 (5'R)-5'-metila-Metilenoóxi BNA Citosinas não modificadas	1429
391174	2096	2110	CTAGCCTCTG-GATTT	2-10-3 (5'S)-5'-metila- Metileno-óxi BNA Citosinas não modificadas	1429
390607	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-3 MO-E/pentaF citosinas não modificadas em asa	1428
390609	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	3-10-2-1 MO-E/MOE/pentaF citosinas não modificadas em asa	1428
384072	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	1-2-10-3 MO-E/pentaF/pentaF citosinas não modificadas em asas	1428
390606	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	1-2-10-3 MO-E/pentaF/pentaF citosinas não modificadas em asa	1428

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
390608	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	1-2-10-3 MO-E/pentaF/pentaF citosinas não modificadas em asa	1428
391869	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	1-2-10-3 Metile-noóxi BNA /(5'S)-5'-metila- Metile-noóxi BNA /(5'S)-5'-metila- Metile-noóxi BNA Citosinas não modificadas	1428
385036	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	1-2-10-3 OMe/2'-O-metila-4'-tio/2'-O-metila-4'-tio citosinas não modificadas em asa	1428
385871	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	1-2-10-3 OMe/ 2'-O-[(2-metoxi)etila]-4'-tio/ 2'-O-[(2-metoxi)etila]-4'-tio citosinas não modificadas em asa	1428
386682	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	1-2-10-3 2'-(butilacetamido)-palmitamida /MOE /MOE	1428
390582	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	1-2-10-3 MOE/2'-O-[(2-metoxi)etila]-4'-tio/2'-O-[(2-metoxi)etila]-4'-tio citosinas não modificadas em asas Ligação fosfodi-éster em asas	1428

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
391868	2096	2111	GCTAGCCTCTG GATTT	1-2-10-3 (5'R)-5'-metila- Metileno-óxi BNA/Metilenoóxi BNA /(5'R)-5'-metila- Metileno-óxi BNA Citosinas não modificadas	1428
336209	2095	2108	AGCCTCTG-GATTTG	3-8-3 MOE	1425
335331	2095	2109	TAGCCTCTG-GATTTG	1-10-4 MOE	1426
335376	2095	2109	TAGCCTCTG-GATTTG	1-10-4 Metileno-óxi BNA	1426
335377	2095	2109	TAGCCTCTG-GATTTG	1-10-4 Metileno-óxi BNA Fosfodiéster em asa 3'	1426
335330	2094	2108	AGCCTCTG-GATTTGA	1-10-4 MOE	1424
336208	2079	2092	GGCTCCTC-TACTGT	3-8-3 MOE	1423
336207	2073	2086	TC-TACTGTTTTTGT	3-8-3 MOE	1422
336206	2047	2060	CACCTTAAA-ATTTG	3-8-3 MOE	1518
389776	2046	2057	CTTAAA-ATTTGG	1-9-2 MOE	1421
389977	2046	2057	CTTAAA-ATTTGG	1-10-1 MOE	1421
397990	2045	2058	CCTTAAA-ATTTGGA	2-10-2 MOE	1420
336205	2043	2056	TTAAAATTTG-GAGA	3-8-3 MOE	1419
398058	2029	2040	AG-TATCGGTTGG	1-10-1 MOE	1418
336204	2028	2041	AAG-TATCGGTTGGC	3-8-3 MOE	1417

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
397989	2028	2041	AAG-TATCGGTTGGC	2-10-2 MOE	1417
336203	2002	2015	TGCTTTGTCA-AGAT	3-8-3 MOE	1416
389775	2002	2013	CTTTGTCAA-GAT	1-9-2 MOE	1177
389976	2002	2013	CTTTGTCAA-GAT	1-10-1 MOE	1177
397988	2001	2014	GCTTTGTCAA-GATC	2-10-2 MOE	1415
336202	1959	1972	TCCTTGTCAT-TATC	3-8-3 MOE	1414
389774	1945	1956	CACGCTCTA-TAC	1-9-2 MOE	1413
389975	1945	1956	CACGCTCTA-TAC	1-10-1 MOE	1413
336201	1944	1957	GCACGCTCTA-TACT	3-8-3 MOE	1412
336200	1929	1942	CAAATGC-TATCGAT	3-8-3 MOE	1411
389773	1904	1915	AGACTTC-CATTT	1-9-2 MOE	1410
389974	1904	1915	AGACTTC-CATTT	1-10-1 MOE	1410
336199	1902	1915	AGACTTC-CATTTTC	3-8-3 MOE	1409
336198	1884	1897	TTTTCT-GAGGTTTC	3-8-3 MOE	1408
398057	1878	1889	GGTTTCCTCTG G	1-10-1 MOE	1407
397987	1877	1890	AGGTTTCCTCT GGT	2-10-2 MOE	1406
336197	1873	1886	TTCCTCTGGTC CTG	3-8-3 MOE	1405
390015	1868	1879	GGTCCTGG-TATG	1-10-1 MOE	1404
398056	1865	1876	CCTGGTATGA-AG	1-10-1 MOE	1403

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
336196	1864	1877	TCCTGGTAT-GAAGA	3-8-3 MOE	1402
397986	1864	1877	TCCTGGTAT-GAAGA	2-10-2 MOE	1402
398055	1849	1860	TATTTACCCAAA	1-10-1 MOE	1401
397985	1848	1861	GTATTTACC-CAAAA	2-10-2 MOE	1400
336195	1847	1860	TATTTACCCAA-AAG	3-8-3 MOE	1399
389772	1846	1857	TTACCCAAA-AGT	1-9-2 MOE	1398
389973	1846	1857	TTACCCAAA-AGT	1-10-1 MOE	1398
336194	1838	1851	AAAAGTGAAA-CATT	3-8-3 MOE	1145
398054	1836	1847	GTGAAA-CATTTT	1-10-1 MOE	1144
397984	1835	1848	AGTGAAA-CATTTTG	2-10-2 MOE	1397
336193	1828	1841	CATTTTGTCCTT TT	3-8-3 MOE	1182
336192	1810	1823	CATCTTGTTCT GTT	3-8-3 MOE	1396
336191	1800	1813	TGTTTGTGGA-AGAA	3-8-3 MOE	1395
398053	1796	1807	TGGAAGA-ACTCT	1-10-1 MOE	1394
397983	1795	1808	GTGGAAGA-ACTCTA	2-10-2 MOE	1393
389771	1794	1805	GAAGAACTC-TAC	1-9-2 MOE	1392
389972	1794	1805	GAAGAACTC-TAC	1-10-1 MOE	1392
336190	1789	1802	GAACTC-TACTTTGA	3-8-3 MOE	1391
336189	1773	1786	TCACCACACA-CAGG	3-8-3 MOE	1390

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
336188	1754	1767	GCTGAGGGA-ACTCA	3-8-3 MOE	1389
398052	1751	1762	GGGAACTCAA-AG	1-10-1 MOE	1388
389770	1750	1761	GGAACTCAA-AGT	1-9-2 MOE	1386
389971	1750	1761	GGAACTCAA-AGT	1-10-1 MOE	1386
397982	1750	1763	AGGGAACTCA-AAGT	2-10-2 MOE	1387
336187	1747	1760	GAACTCAAAG-TACA	3-8-3 MOE	1385
390012	1745	1756	TCAAAGTA-CATG	1-10-1 MOE	1384
336186	1688	1701	TCTTCACCTT-TAGC	3-8-3 MOE	1383
398051	1684	1695	CCTT-TAGCTGGC	1-10-1 MOE	1220
397981	1683	1696	ACCTT-TAGCTGGCA	2-10-2 MOE	1382
336185	1677	1690	AGCTGGCA-GACCAC	3-8-3 MOE	1381
389769	1676	1687	TGGCAGACCA-CA	1-9-2 MOE	1249
389970	1676	1687	TGGCAGACCA-CA	1-10-1 MOE	1249
392060	1675	1688	CTGGCAGAC-CACAA	2-10-2 Metileno-óxi BNA citosinas não modificadas em gap	1380
398050	1672	1683	AGACCACAA-ACT	1-10-1 MOE	1379
397980	1671	1684	CAGACCACAA-ACTG	2-10-2 MOE	1378
390011	1658	1669	GGATTGCA-AGTT	1-10-1 MOE	1238

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
336184	1655	1668	GATTGCA-AGTTCCG	3-8-3 MOE	1508
336183	1644	1657	CCGCCACTGA-ACAT	3-8-3 MOE	1377
390010	1643	1654	CCACTGAA-CATT	1-10-1 MOE	1240
398049	1641	1652	ACTGAA-CATTGG	1-10-1 MOE	1376
397979	1640	1653	CACTGAA-CATTGGA	2-10-2 MOE	1375
336182	1633	1646	CATTGGAA-TAGTTT	3-8-3 MOE	1374
389768	1630	1641	GAATAGTTT-CAA	1-9-2 MOE	1373
389969	1630	1641	GAATAGTTT-CAA	1-10-1 MOE	1373
398048	1626	1637	AGTTTCAAA-CAT	1-10-1 MOE	1372
397978	1625	1638	TAGTTTCAAA-CATC	2-10-2 MOE	1371
336181	1623	1636	GTTTCAAA-CATCAT	3-8-3 MOE	1370
398047	1614	1625	CATCTTGTGA-AA	1-10-1 MOE	1369
336180	1613	1626	TCATCTTGT-GAAAC	3-8-3 MOE	1368
390009	1613	1624	ATCTTGTGAA-AC	1-10-1 MOE	1175
397977	1613	1626	TCATCTTGT-GAAAC	2-10-2 MOE	1368
390007	1563	1574	CAGGTAGCTA-TA	1-10-1 MOE	1367
336179	1561	1574	CAGGTAGCTA-TAAT	3-8-3 MOE	1366
336178	1541	1554	CA-TAGCGCCTCT-GA	3-8-3 MOE	1365

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
336177	1534	1547	CCTCT-GACTGGGAA	3-8-3 MOE	1364
389767	1534	1545	TCTGACTGG-GAA	1-9-2 MOE	1151
389968	1534	1545	TCTGACTGG-GAA	1-10-1 MOE	1151
335344	1503	1516	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 MOE	1363
335355	1503	1516	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 MOE Ligação fosfodi-éster em asas	1363
335370	1503	1516	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 Metileno-óxi BNA Ligação fosfodi-éster em asas	1363
335381	1503	1516	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 Metileno-óxi BNA	1363
335411	1503	1516	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 MOE 3' C é 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1363
335412	1503	1516	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 MOE C em asa 5' é 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1363
335413	1503	1516	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 MOE C em asas are 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1363
336176	1502	1515	CTCTGGTCCT-TACT	3-8-3 MOE	1361
335345	1502	1517	GTCTCTGGTCC TTACT	3-10-3 MOE	1362
335356	1502	1517	GTCTCTGGTCC TTACT	3-10-3 MOE Ligação fosfodi-éster em asas	1362

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
335371	1502	1517	GTCTCTGGTCC TTACT	3-10-3 Metileno-óxi BNA Ligação fosfodi-éster em asas	1362
335382	1502	1517	GTCTCTGGTCC TTACT	3-10-3 Metileno-óxi BNA	1362
335414	1502	1517	GTCTCTGGTCC TTACT	3-10-3 MOE C em asa 3' é 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1362
335415	1502	1517	GTCTCTGGTCC TTACT	3-10-3 MOE C em asa 5' é 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1362
335416	1502	1517	GTCTCTGGTCC TTACT	3-10-3 MOE C's em asas are 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1362
336175	1495	1508	CCT-TACTTCCCCAT	3-8-3 MOE	1360
336174	1472	1485	GGGCCTCTTGT GCC	3-8-3 MOE	1359
336173	1465	1478	TTGTGCCTT-TAAAA	3-8-3 MOE	1358
398046	1465	1476	GTGCCTTTAA-AA	1-10-1 MOE	1199
389766	1464	1475	TGCCTTTAAA-AA	1-9-2 MOE	1217
389967	1464	1475	TGCCTTTAAA-AA	1-10-1 MOE	1217
397976	1464	1477	TGTGCCTTTA-AAAA	2-10-2 MOE	1357
336172	1437	1450	AATAAATATG-CACA	3-8-3 MOE	1356
398045	1423	1434	TCATTACAC-CAG	1-10-1 MOE	1355
336171	1422	1435	ATCATTACAC-CAGT	3-8-3 MOE	1354

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
389765	1422	1433	CATTACAC-CAGT	1-9-2 MOE	1353
389966	1422	1433	CATTACAC-CAGT	1-10-1 MOE	1353
397975	1422	1435	ATCATTACAC-CAGT	2-10-2 MOE	1354
390005	1400	1411	CCAGCTTTA-CAG	1-10-1 MOE	1352
336170	1392	1405	TTACAGTGA-ATTGC	3-8-3 MOE	1351
398044	1382	1393	GCTGCAACAT-GA	1-10-1 MOE	1350
336169	1381	1394	TGCTGCAA-CATGAT	3-8-3 MOE	1349
389764	1381	1392	CTGCAACAT-GAT	1-9-2 MOE	1018
389965	1381	1392	CTGCAACAT-GAT	1-10-1 MOE	1018
397974	1381	1394	TGCTGCAA-CATGAT	2-10-2 MOE	1349
336168	1362	1375	TCTTCACT-TAGCCA	3-8-3 MOE	1348
390004	1362	1373	TTCACTTAGC-CA	1-10-1 MOE	1208
336167	1353	1366	AGCCATTGGT-CAAG	3-8-3 MOE	1347
398043	1345	1356	CAAGATCTT-CAC	1-10-1 MOE	1244
336166	1344	1357	TCAAGATCTT-CACA	3-8-3 MOE	1346
390003	1344	1355	AAGATCTTCA-CA	1-10-1 MOE	1243
397973	1344	1357	TCAAGATCTT-CACA	2-10-2 MOE	1346
336165	1329	1342	AAGGGTTTGA-TAAG	3-8-3 MOE	1345
390002	1322	1333	ATAAGTTC-TAGC	1-10-1 MOE	1344

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
336164	1318	1331	AAGTTC-TAGCTGTG	3-8-3 MOE	1343
398042	1305	1316	TGGGT-TATGGTC	1-10-1 MOE	1214
336163	1304	1317	GTGGGT-TATGGTCT	3-8-3 MOE	1342
397972	1304	1317	GTGGGT-TATGGTCT	2-10-2 MOE	1342
398089	1298	1309	TGGTCTTCAA-AA	1-10-1 MOE	1341
389763	1296	1307	GTCTTCAAA-AGG	1-9-2 MOE	1197
389964	1296	1307	GTCTTCAAA-AGG	1-10-1 MOE	1197
398041	1294	1305	CTTCAAAAG-GAT	1-10-1 MOE	1196
336162	1293	1306	TCTTCAAAAG-GATA	3-8-3 MOE	1340
397971	1293	1306	TCTTCAAAAG-GATA	2-10-2 MOE	1340
398040	1279	1290	GTGCA-ACTCTGC	1-10-1 MOE	1236
336161	1278	1291	TGTGCA-ACTCTGCA	3-8-3 MOE	1235
397970	1278	1291	TGTGCA-ACTCTGCA	2-10-2 MOE	1235
398039	1264	1275	TAA-ATTTGGCGG	1-10-1 MOE	1339
397969	1263	1276	TTAA-ATTTGGCGGT	2-10-2 MOE	1338
336160	1261	1274	AA-ATTTGGCGGTG T	3-8-3 MOE	1337
336159	1253	1266	CGGTGTCATA-ATGT	3-8-3 MOE	1336
398038	1252	1263	TGTCATA-ATGTC	1-10-1 MOE	1200

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
390000	1251	1262	GTCATA-ATGTCT	1-10-1 MOE	1194
397968	1251	1264	GTGTCATA-ATGTCT	2-10-2 MOE	1195
336158	1227	1240	AGATTGTA-TATCTT	3-8-3 MOE	1335
389762	1220	1231	ATCTTGTA-ATGG	1-9-2 MOE	1334
389963	1220	1231	ATCTTGTA-ATGG	1-10-1 MOE	1334
336157	1215	1228	TTGTA-ATGGTTTTT	3-8-3 MOE	1333
336156	1202	1215	TATGCTTTGA-ATCC	3-8-3 MOE	1332
389998	1199	1210	TTTGAATCCA-AA	1-10-1 MOE	1331
397967	1198	1211	CTTTGAATC-CAAAA	2-10-2 MOE	1330
336155	1190	1203	CCAAAAACCT-TACT	3-8-3 MOE	1500
336154	1176	1189	ACATCATCAA-TATT	3-8-3 MOE	1329
389761	1171	1182	CAA-TATTGTTCC	1-9-2 MOE	1328
389962	1171	1182	CAA-TATTGTTCC	1-10-1 MOE	1328
398037	1170	1181	AATATTGTTCCT	1-10-1 MOE	1202
397966	1169	1182	CAA-TATTGTTCCTG	2-10-2 MOE	1327
336153	1164	1177	TTGTTCCTGTA-TAC	3-8-3 MOE	1326
336152	1149	1162	CCTTCA-AGTCTTTC	3-8-3 MOE	1325
389996	1141	1152	TTTCTGCAG-GAA	1-10-1 MOE	1165
336151	1138	1151	TTCTGCAGGA-AATC	3-8-3 MOE	1324

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
398036	1138	1149	CTGCAGGAA-ATC	1-10-1 MOE	1323
397965	1137	1150	TCTGCAGGAA-ATCC	2-10-2 MOE	1322
389760	1129	1140	ATCCCATAG-CAA	1-9-2 MOE	1321
389961	1129	1140	ATCCCATAG-CAA	1-10-1 MOE	1321
398035	1126	1137	CCATAGCAA-TAA	1-10-1 MOE	1320
336150	1125	1138	CCCATAGCAA-TAAT	3-8-3 MOE	1319
397964	1125	1138	CCCATAGCAA-TAAT	2-10-2 MOE	1319
336149	1110	1123	TTTGGATAAA-TATA	3-8-3 MOE	1496
389995	1106	1117	TAAATA-TAGGTC	1-10-1 MOE	1516
336148	1100	1113	TATAGGTCA-AGTCT	3-8-3 MOE	1495
398034	1099	1110	AGGTCAAGTC-TA	1-10-1 MOE	1300
397963	1098	1111	TAGGTCA-AGTCTAA	2-10-2 MOE	1494
389994	1095	1106	CAAGTCTA-AGTC	1-10-1 MOE	1299
336147	1090	1103	GTCTAAGTC-GAATC	3-8-3 MOE	1298
389993	1083	1094	GAATC-CATCCTC	1-10-1 MOE	1297
336146	1080	1093	AATC-CATCCTCTTG	3-8-3 MOE	1296
398033	1077	1088	ATCCTCTTGA-TA	1-10-1 MOE	1198
397962	1076	1089	CATCCTCTT-GATAT	2-10-2 MOE	1295
336145	1070	1083	CTTGA-TATCTCCTT	3-8-3 MOE	1294

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
336144	1057	1070	TTTGTTTCTGC-TAA	3-8-3 MOE	1293
389759	1056	1067	GTTTCTGCTA-AC	1-9-2 MOE	1292
389960	1056	1067	GTTTCTGCTA-AC	1-10-1 MOE	1292
392059	1055	1068	TGTTTCTGC-TAACG	2-10-2 Metileno-óxi BNA citosinas não modificadas em gap	1291
336143	1044	1057	ACGATCTCTTT-GAT	3-8-3 MOE	1290
398032	1038	1049	TTTGAT-GATGGC	1-10-1 MOE	1222
397961	1037	1050	CTTTGAT-GATGGCT	2-10-2 MOE	1289
389992	1036	1047	TGAT-GATGGCTG	1-10-1 MOE	1288
336142	1032	1045	AT-GATGGCTGTCA	3-8-3 MOE	1287
389991	1021	1032	TGTCTGG-GAGCC	1-10-1 MOE	1286
392058	1020	1033	ATGTCTGG-GAGCCT	2-10-2 Metileno-óxi BNA citosinas não modificadas em gap	1285
397960	1020	1033	ATGTCTGG-GAGCCT	2-10-2 MOE	1285
389990	1007	1018	TGGCTGAAGA-AA	1-10-1 MOE	1284
397959	1006	1019	GTGGCTGAA-GAAAA	2-10-2 MOE	1283
398031	987	998	GAGAGATGG-CAG	1-10-1 MOE	1282
397958	986	999	AGAGAGATGG-CAGA	2-10-2 MOE	1281

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
389758	983	994	GATGGCAGA-AGC	1-9-2 MOE	1280
389959	983	994	GATGGCAGA-AGC	1-10-1 MOE	1280
398030	976	987	GA-AGCTGCTGGT	1-10-1 MOE	1143
397957	975	988	AGA-AGCTGCTGGTG	2-10-2 MOE	1279
389989	953	964	TTCTGCAG-GATG	1-10-1 MOE	1170
389757	941	952	GAA-ATGGCTCTG	1-9-2 MOE	1278
389958	941	952	GAA-ATGGCTCTG	1-10-1 MOE	1278
397956	940	953	GGAA-ATGGCTCTGG	2-10-2 MOE	1277
398029	931	942	TG-GACTTGGCGG	1-10-1 MOE	1186
397955	930	943	CTG-GACTTGGCGGT	2-10-2 MOE	1276
398028	914	925	GATGCCCCTCGC	1-10-1 MOE	1275
397954	913	926	TGATGCCCCTCGCT	2-10-2 MOE	1274
398027	883	894	GGACCG-CAGCCG	1-10-1 MOE	1155
397953	882	895	TGGACCG-CAGCCGG	2-10-2 MOE	1273
389756	874	885	CCGGGTA-ATGGC	1-9-2 MOE	1272
389957	874	885	CCGGGTA-ATGGC	1-10-1 MOE	1272
398026	867	878	ATGGCTGCTGCG	1-10-1 MOE	1160
397952	866	879	A-ATGGCTGCTGCGG	2-10-2 MOE	1271

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
389987	848	859	CTG-GATGGTTGC	1-10-1 MOE	1270
389755	806	817	A-GAGGCCTGGC	1-9-2 MOE	1269
389956	806	817	Â-GAGGCCTGGC	1-10-1 MOE	1269
389985	584	595	ÂTGGTGA-CAGGC	1-10-1 MOE	1268
398025	581	592	GTGACAGGC-GAC	1-10-1 MOE	1267
397951	580	593	GGTGA-CAGGCGACT	2-10-2 MOE	1266
389754	312	323	TGCTCA-CAGGCG	1-9-2 MOE	1158
389955	312	323	TGCTCA-CAGGCG	1-10-1 MOE	1158
398024	231	242	CAGCGGCTCA-AC	1-10-1 MOE	1265
397950	230	243	ACAGCGGCT-CAACT	2-10-2 MOE	1264
389982	205	216	CATGGCTG-CAGC	1-10-1 MOE	1161
392056	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 Metileno-óxi BNA	1263
394424	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 MOE	1263
396007	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 (R)-CMOE BNA Citosinas não modificadas	1263
396008	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 (S)-CMOE BNA Citosinas não modificadas	1263
396009	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 α-L-metilenoóxi BNA Citosinas não modificadas	1263

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
396566	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 Oxiamino BNA Citosinas não modificadas	1263
396567	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 N-Metila-Oxiamino BNA Citosinas não modificadas	1263
396568	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 (6R)-6-Metila Metilenoó-xi BNA Citosinas não modificadas	1263
397913	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 OMe citosinas não modificadas em gap	1263
401974	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 OMe Citosinas não modificadas	1263
403737	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 Metileno-óxi BNA 5-tiazol nucleo-bases em asas	1263
404121	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 Metileno-óxi BNA 5-metilcitosina em gaps 3' Terminal THF fosforotioato	1263
404228	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 Metileno-óxi BNA 5-metilcitosinas em gaps 5'-terminal rever-so abásico	1263

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
396024	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 (6'S)-6'-metila- Metileno-óxi BNA Citosinas não modificadas	1263
396569	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 (5'S)-5'-metila- Metileno-óxi BNA Citosinas não modificadas	1263
396577	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	Metilenoóxi BNA/Metilenoóxi BNA /2'-(butilacetamido)-palmitamida/ citosinas não modificadas em gap	1263
396576	204	217	TCATGGCTG-CAGCT	1-1-10-2 2'-(butilacetamido)-palmitamida/ Metilenoóxi BNA/Metilenoóxi BNA citosinas não modificadas em gap	1263
398023	191	202	CCGAGAGGA-GAG	1-10-1 MOE	1262
397949	190	203	TCCGAGAGGA-GAGA	2-10-2 MOE	1261
398022	126	137	AA-GAGTCCCGCC	1-10-1 MOE	1260
397948	125	138	AAA-GAGTCCCGCCA	2-10-2 MOE	1259

Tabela 22: Compostos Anti-sentido Curtos dirigidos para SEQ ID NO: 15

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
397948	525	538	AAA-GAGTCCCGCCA	2-10-2 MOE	1259

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
398022	526	537	AAGAGTCCCGCC	1-10-1 MOE	1260
397949	590	603	TCCGAGAGGA-GAGA	2-10-2 MOE	1261
398023	591	602	CCGAGAGGAGAG	1-10-1 MOE	1262
394424	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 MOE	1263
397913	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 OMe citosinas não modificadas em gap	1263
401974	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 Ome Citosinas não modificadas	1263
403737	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 Metile-noóxi BNA 5-tiazol nucle-obases em asas	1263
392056	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 Metile-noóxi BNA citosinas não modificadas em gap	1263
396576	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	1-1-10-2 2'-(butilacetami-do)-palmitami-da/Metilenoóxi BNA/Metileno óxi BNA citosinas não modificadas em gap	1263
396577	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	Metilenoóxi BNA/Metileno óxi BNA /2'-(butilacetami-do)-palmitamida/ citosinas não modificadas em gap	1263

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
404121	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 Metile-noóxi BNA 5-metilcitosina em gaps 3' Terminal THF fosforoti-oato	1263
404228	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 Metile-noóxi BNA 5-metilcitosinas em gaps 5'-terminal reverso abási-co	1263
396007	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 (R)-CMOE BNA Citosinas não modificadas	1263
396008	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 (S)-CMOE BNA Citosinas não modificadas	1263
396009	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 α-L-metilenoóxi BNA Citosinas não modificadas	1263
396024	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 (6'S)-6'-metila- Me-tilenoóxi BNA Citosinas não modificadas	1263
396566	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 Oxia-mino BNA Citosinas não modificadas	1263
396567	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 N-Metila-Oxiamino BNA Citosinas não modificadas	1263

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
396568	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 (6R)-6-Metila Metile-noóxi BNA Citosinas não modificadas	1263
396569	604	617	TCATGGCTG-CAGCT	2-10-2 (5'S)-5'-metila- Me-tilenoóxi BNA Citosinas não modificadas	1263
389982	605	616	CATGGCTGCAGC	1-10-1 MOE	1161
397950	630	643	ACAGCGGCTCA-ACT	2-10-2 MOE	1264
398024	631	642	CAGCGGCTCAAC	1-10-1 MOE	1265
389955	712	723	TGCTCACAGGCG	1-10-1 MOE	1158
389754	712	723	TGCTCACAGGCG	1-9-2 MOE	1158
397951	980	993	GGTGACAGGC-GACT	2-10-2 MOE	1266
398025	981	992	GTGACAGGCGAC	1-10-1 MOE	1267
389985	984	995	ATGGTGACAGGC	1-10-1 MOE	1268
389956	1206	1217	AGAGGCCTGGCA	1-10-1 MOE	1269
389755	1206	1217	AGAGGCCTGGCA	1-9-2 MOE	1269
389987	1248	1259	CTGGATGGTTGC	1-10-1 MOE	1270
397952	1266	1279	A-ATGGCTGCTGCG G	2-10-2 MOE	1271
398026	1267	1278	ATGGCTGCTGCG	1-10-1 MOE	1160
389957	1274	1285	CCGGGTAATGGC	1-10-1 MOE	1272
389756	1274	1285	CCGGGTAATGGC	1-9-2 MOE	1272
397953	1282	1295	TGGACCG-CAGCCGG	2-10-2 MOE	1273
398027	1283	1294	GGACCGCAGCCG	1-10-1 MOE	1155
397954	1313	1326	TGATGCCCCTCG CT	2-10-2 MOE	1274
398028	1314	1325	GATGCCCCTCGC	1-10-1 MOE	1275

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
397955	1330	1343	CTG-GACTTGGCGGT	2-10-2 MOE	1276
398029	1331	1342	TGGACTTGGCGG	1-10-1 MOE	1186
397956	1340	1353	GGAA-ATGGCTCTGG	2-10-2 MOE	1277
389958	1341	1352	GAAATGGCTCTG	1-10-1 MOE	1278
389757	1341	1352	GAAATGGCTCTG	1-9-2 MOE	1278
389989	1353	1364	TTCTGCAGGATG	1-10-1 MOE	1170
397957	1375	1388	AGA-AGCTGCTGGTG	2-10-2 MOE	1279
398030	1376	1387	GAAGCTGCTGGT	1-10-1 MOE	1143
389959	1383	1394	GATGGCAGAAGC	1-10-1 MOE	1280
389758	1383	1394	GATGGCAGAAGC	1-9-2 MOE	1280
397958	1386	1399	AGAGAGATGG-CAGA	2-10-2 MOE	1281
398031	1387	1398	GAGAGATGGCAG	1-10-1 MOE	1282
397959	1406	1419	GTGGCTGAAGA-AAA	2-10-2 MOE	1283
389990	1407	1418	TGGCTGAAGAAA	1-10-1 MOE	1284
397960	1420	1433	ATGTCTGG-GAGCCT	2-10-2 MOE	1285
392058	1420	1433	ATGTCTGG-GAGCCT	2-10-2 Metile-noóxi BNA 5-metilcitosina em asa	1285
389991	1421	1432	TGTCTGGGAGCC	1-10-1 MOE	1286
336142	1432	1445	ATGATGGCTGT-CAT	3-8-3 MOE	1287
389992	1436	1447	TGATGATGGCTG	1-10-1 MOE	1288
397961	1437	1450	CTTTGAT-GATGGCT	2-10-2 MOE	1289
398032	1438	1449	TTTGATGATGGC	1-10-1 MOE	1222
336143	1444	1457	ACGATCTCTTT-GAT	3-8-3 MOE	1290

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
392059	1455	1468	TGTTTCTGCTA-ACG	2-10-2 Metile-noóxi BNA 5-metilcitosina em asa	1291
389960	1456	1467	GTTTCTGCTAAC	1-10-1 MOE	1292
389759	1456	1467	GTTTCTGCTAAC	1-9-2 MOE	1292
336144	1457	1470	TTTGTTTCTGC-TAA	3-8-3 MOE	1293
336145	1470	1483	CTTGA-TATCTCCTT	3-8-3 MOE	1294
397962	1476	1489	CATCCTCTTGA-TAT	2-10-2 MOE	1295
398033	1477	1488	ATCCTCTTGATA	1-10-1 MOE	1198
336146	1480	1493	AATC-CATCCTCTTG	3-8-3 MOE	1296
389993	1483	1494	GAATCCATCCTC	1-10-1 MOE	1297
336147	1490	1503	GTCTAAGTCGA-ATC	3-8-3 MOE	1298
389994	1495	1506	CAAGTCTAAGTC	1-10-1 MOE	1299
398034	1499	1510	AGGTCAAGTCTA	1-10-1 MOE	1300
398010	1500	1513	TACAGGTCA-AGTCT	2-10-2 MOE	1166
398077	1501	1512	ACAGGTCAAGTC	1-10-1 MOE	1167
398011	1512	1525	CGCAGAAATG-GATA	2-10-2 MOE	1301
398078	1513	1524	GCAGAAATGGAT	1-10-1 MOE	1302
398012	1570	1583	TTCGCATCCGTC-TA	2-10-2 MOE	1303
398079	1571	1582	TCGCATCCGTCT	1-10-1 MOE	1304
398013	1663	1676	CCCTAGGTTGA-ATA	2-10-2 MOE	1305
398080	1664	1675	CCTAGGTTGAAT	1-10-1 MOE	1306
398014	2025	2038	GTTATGCAAAT-CAG	2-10-2 MOE	1307
398081	2026	2037	TTATGCAAATCA	1-10-1 MOE	1308

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
398015	2620	2633	TGACTCAGTAA-ATT	2-10-2 MOE	1309
398082	2621	2632	GACTCAGTAAAT	1-10-1 MOE	1310
398016	2655	2668	TTAAA-ATTCTTGGG	2-10-2 MOE	1311
398083	2656	2667	TAAAATTCTTGG	1-10-1 MOE	1312
398017	2687	2700	CCTAACTTTTA-GAC	2-10-2 MOE	1313
398084	2688	2699	CTAACTTTTAGA	1-10-1 MOE	1314
398018	2745	2758	ACCTGAAACTG-CAA	2-10-2 MOE	1315
398085	2746	2757	CCTGAAACTGCA	1-10-1 MOE	1157
398019	13166	13179	GTGTCAAAAC-CACT	2-10-2 MOE	1316
398086	13167	13178	TGTCAAAACCAC	1-10-1 MOE	1204
398020	14675	14688	CCTATTCCCACT-GA	2-10-2 MOE	1317
398087	14676	14687	CTATTCCCACTG	1-10-1 MOE	1318
390033	15351	15362	AGCCAACTGCAA	1-10-1 MOE	1483
398021	30985	30998	TTGGATAAA-TATCT	2-10-2 MOE	1168
398088	30986	30997	TGGATAAATATC	1-10-1 MOE	1169
397964	31001	31014	CCCATAGCAATA-AT	2-10-2 MOE	1319
336150	31001	31014	CCCATAGCAATA-AT	3-8-3 MOE	1319
398035	31002	31013	CCATAGCAATAA	1-10-1 MOE	1320
389961	31005	31016	ATCCCATAGCAA	1-10-1 MOE	1321
389760	31005	31016	ATCCCATAGCAA	1-9-2 MOE	1321
397965	31013	31026	TCTGCAGGAA-ATCC	2-10-2 MOE	1322
398036	31014	31025	CTGCAGGAAATC	1-10-1 MOE	1323
336151	31014	31027	TTCTGCAGGAA-ATC	3-8-3 MOE	1324
389996	31017	31028	TTTCTGCAGGAA	1-10-1 MOE	1165

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
336152	31025	31038	CCTTCA-AGTCTTTC	3-8-3 MOE	1325
336153	31040	31053	TTGTTCCTGTA-TAC	3-8-3 MOE	1326
397966	31045	31058	CAA-TATTGTTCCTG	2-10-2 MOE	1327
398037	31046	31057	AATATTGTTCCT	1-10-1 MOE	1202
389962	31047	31058	CAATATTGTTCC	1-10-1 MOE	1328
389761	31047	31058	CAATATTGTTCC	1-9-2 MOE	1328
336154	31052	31065	ACATCATCAA-TATT	3-8-3 MOE	1329
389977	31480	31491	CTTAAAATTTGG	1-10-1 MOE	1421
389776	31480	31491	CTTAAAATTTGG	1-9-2 MOE	1421
397967	62446	62459	CTTTGAATCCAA-AA	2-10-2 MOE	1330
389998	62447	62458	TTTGAATCCAAA	1-10-1 MOE	1331
336156	62450	62463	TATGCTTTGA-ATCC	3-8-3 MOE	1332
336157	62463	62476	TTGTA-ATGGTTTTT	3-8-3 MOE	1333
389963	62468	62479	ATCTTGTAATGG	1-10-1 MOE	1334
389762	62468	62479	ATCTTGTAATGG	1-9-2 MOE	1334
336158	62475	62488	AGATTGTA-TATCTT	3-8-3 MOE	1335
390000	67987	67998	GTCATAATGTCT	1-10-1 MOE	1194
397968	67987	68000	GTGTCATA-ATGTCT	2-10-2 MOE	1195
398038	67988	67999	TGTCATAATGTC	1-10-1 MOE	1200
336159	67989	68002	CGGTGTCATA-ATGT	3-8-3 MOE	1336
336160	67997	68010	AA-ATTTGGCGGTGT	3-8-3 MOE	1337
397969	67999	68012	TTAA-ATTTGGCGGT	2-10-2 MOE	1338
398039	68000	68011	TAAATTTGGCGG	1-10-1 MOE	1339

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
397971	69952	69965	TCTTCAAAAGGA-TA	2-10-2 MOE	1340
336162	69952	69965	TCTTCAAAAGGA-TA	3-8-3 MOE	1340
398041	69953	69964	CTTCAAAAGGAT	1-10-1 MOE	1196
389964	69955	69966	GTCTTCAAAAGG	1-10-1 MOE	1197
389763	69955	69966	GTCTTCAAAAGG	1-9-2 MOE	1197
398089	69957	69968	TGGTCTTCAAAA	1-10-1 MOE	1341
397972	69963	69976	GTGGGT-TATGGTCT	2-10-2 MOE	1342
336163	69963	69976	GTGGGT-TATGGTCT	3-8-3 MOE	1342
398042	69964	69975	TGGGTTATGGTC	1-10-1 MOE	1214
336164	69977	69990	AAGTTC-TAGCTGTG	3-8-3 MOE	1343
390002	69981	69992	ATAAGTTCTAGC	1-10-1 MOE	1344
336165	69988	70001	AAGGGTTTGATA-AG	3-8-3 MOE	1345
390003	70003	70014	AAGATCTTCACA	1-10-1 MOE	1243
397973	70003	70016	TCAAGATCTTCA-CA	2-10-2 MOE	1346
336166	70003	70016	TCAAGATCTTCA-CA	3-8-3 MOE	1346
398043	70004	70015	CAAGATCTTCAC	1-10-1 MOE	1244
336167	70012	70025	AGCCATTGGT-CAAG	3-8-3 MOE	1347
390004	70021	70032	TTCACTTAGCCA	1-10-1 MOE	1208
336168	70021	70034	TCTTCACTTAGC-CA	3-8-3 MOE	1348
389965	70040	70051	CTGCAACATGAT	1-10-1 MOE	1018
389764	70040	70051	CTGCAACATGAT	1-9-2 MOE	1018
397974	70040	70053	TGCTGCAACAT-GAT	2-10-2 MOE	1349
336169	70040	70053	TGCTGCAACAT-GAT	3-8-3 MOE	1349

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
398044	70041	70052	GCTGCAACATGA	1-10-1 MOE	1350
336170	70051	70064	TTACAGTGA-ATTGC	3-8-3 MOE	1351
390005	70059	70070	CCAGCTTTACAG	1-10-1 MOE	1352
389966	70081	70092	CATTACACCAGT	1-10-1 MOE	1353
389765	70081	70092	CATTACACCAGT	1-9-2 MOE	1353
397975	70081	70094	ATCATTACAC-CAGT	2-10-2 MOE	1354
336171	70081	70094	ATCATTACAC-CAGT	3-8-3 MOE	1354
398045	70082	70093	TCATTACACCAG	1-10-1 MOE	1355
336172	70096	70109	AATAAATATGCA-CA	3-8-3 MOE	1356
389967	70123	70134	TGCCTTTAAAAA	1-10-1 MOE	1217
389766	70123	70134	TGCCTTTAAAAA	1-9-2 MOE	1217
397976	70123	70136	TGTGCCTTTAAA-AA	2-10-2 MOE	1357
398046	70124	70135	GTGCCTTTAAAA	1-10-1 MOE	1199
336173	70124	70137	TTGTGCCTTTAA-AA	3-8-3 MOE	1358
336174	70131	70144	GGGCCTCTTGTG CC	3-8-3 MOE	1359
336175	70154	70167	CCTTACTTCCC-CAT	3-8-3 MOE	1360
335345	70161	70176	GTCTCTGGTCCT-TACT	3-10-3 MOE	1362
335356	70161	70176	GTCTCTGGTCCT-TACT	3-10-3 MOE Ligação fosfo-diéster em asas	1362
335414	70161	70176	GTCTCTGGTCCT-TACT	3-10-3 MOE C em asa 3' é 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1362

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
335415	70161	70176	GTCTCTGGTCCT-TACT	3-10-3 MOE C em asa 5' é 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1362
335416	70161	70176	GTCTCTGGTCCT-TACT	3-10-3 MOE C's em asas são 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1362
336176	70161	70174	CTCTGGTCCT-TACT	3-8-3 MOE	1361
335371	70161	70176	GTCTCTGGTCCT-TACT	3-10-3 Metile-noóxi BNA Ligação fosfo-diéster em asas	1362
335382	70161	70176	GTCTCTGGTCCT-TACT	3-10-3 Metile-noóxi BNA	1362
335344	70162	70175	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 MOE	1363
335355	70162	70175	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 MOE Ligação fosfo-diéster em asas	1363
335411	70162	70175	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 MOE 3' C é 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1363
335412	70162	70175	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 MOE 2^{o} C é 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1363
335413	70162	70175	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 MOE 2^{o} e 3' termi-nal C's são 9-(aminoetó-xi)fenoxazina	1363

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
335370	70162	70175	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 Metile-noóxi BNA Ligação fosfo-diéster em asas	1363
335381	70162	70175	TCTCTGGTCCT-TAC	2-10-2 Metile-noóxi BNA	1363
398068	79799	79810	ACAGCTACACAA	1-10-1 MOE	1472
389968	89056	89067	TCTGACTGGGAA	1-10-1 MOE	1151
389767	89056	89067	TCTGACTGGGAA	1-9-2 MOE	1151
336177	89056	89069	CCTCTGACTGG-GAA	3-8-3 MOE	1364
336178	89063	89076	CA-TAGCGCCTCTGA	3-8-3 MOE	1365
336179	89083	89096	CAGGTAGCTA-TAAT	3-8-3 MOE	1366
390007	89085	89096	CAGGTAGCTATA	1-10-1 MOE	1367
390009	89135	89146	ATCTTGTGAAAC	1-10-1 MOE	1175
397977	89135	89148	TCATCTTGTGAA-AC	2-10-2 MOE	1368
336180	89135	89148	TCATCTTGTGAA-AC	3-8-3 MOE	1368
398047	89136	89147	CATCTTGTGAAA	1-10-1 MOE	1369
336181	89145	89158	GTTTCAAACAT-CAT	3-8-3 MOE	1370
397978	89147	89160	TAGTTTCAAA-CATC	2-10-2 MOE	1371
398048	89148	89159	AGTTTCAAACAT	1-10-1 MOE	1372
389969	89152	89163	GAATAGTTTCAA	1-10-1 MOE	1373
389768	89152	89163	GAATAGTTTCAA	1-9-2 MOE	1373
336182	89155	89168	CATTGGAA-TAGTTT	3-8-3 MOE	1374
397979	89162	89175	CACTGAA-CATTGGA	2-10-2 MOE	1375
398049	89163	89174	ACTGAACATTGG	1-10-1 MOE	1376
390010	89165	89176	CCACTGAACATT	1-10-1 MOE	1240

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
336183	89166	89179	CCGCCACTGAA-CAT	3-8-3 MOE	1377
397980	94786	94799	CAGACCACAA-ACTG	2-10-2 MOE	1378
398050	94787	94798	AGACCACAAACT	1-10-1 MOE	1379
392060	94790	94803	CTGGCAGACCA-CAA	2-10-2 Metile-noóxi BNA citosinas não modificadas em gap	1380
389970	94791	94802	TGGCAGACCACA	1-10-1 MOE	1249
389769	94791	94802	TGGCAGACCACA	1-9-2 MOE	1249
336185	94792	94805	AGCTGGCAGAC-CAC	3-8-3 MOE	1381
397981	94798	94811	ACCTT-TAGCTGGCA	2-10-2 MOE	1382
398051	94799	94810	CCTTTAGCTGGC	1-10-1 MOE	1220
336186	94803	94816	TCTTCACCTT-TAGC	3-8-3 MOE	1383
390012	94860	94871	TCAAAGTACATG	1-10-1 MOE	1384
336187	94862	94875	GAACTCAAAG-TACA	3-8-3 MOE	1385
389971	94865	94876	GGAACTCAAAGT	1-10-1 MOE	1386
389770	94865	94876	GGAACTCAAAGT	1-9-2 MOE	1386
397982	94865	94878	AGGGAACTCAA-AGT	2-10-2 MOE	1387
398052	94866	94877	GGGAACTCAAAG	1-10-1 MOE	1388
336188	94869	94882	GCTGAGGGA-ACTCA	3-8-3 MOE	1389
336189	94888	94901	TCACCACACA-CAGG	3-8-3 MOE	1390
336190	94904	94917	GAACTCTACTTT-GA	3-8-3 MOE	1391
389972	94909	94920	GAAGAACTCTAC	1-10-1 MOE	1392
389771	94909	94920	GAAGAACTCTAC	1-9-2 MOE	1392

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
397983	94910	94923	GTGGAAGA-ACTCTA	2-10-2 MOE	1393
398053	94911	94922	TGGAAGAACTCT	1-10-1 MOE	1394
336191	94915	94928	TGTTTGTGGAA-GAA	3-8-3 MOE	1395
336192	94925	94938	CATCTTGTTCTGT T	3-8-3 MOE	1396
397984	97824	97837	AGTGAAA-CATTTTG	2-10-2 MOE	1397
398054	97825	97836	GTGAAACATTTT	1-10-1 MOE	1144
336194	97827	97840	AAAAGTGAAA-CATT	3-8-3 MOE	1145
389973	97835	97846	TTACCCAAAAGT	1-10-1 MOE	1398
389772	97835	97846	TTACCCAAAAGT	1-9-2 MOE	1398
336195	97836	97849	TATTTACCCAAA-AG	3-8-3 MOE	1399
397985	97837	97850	GTATTTACCCAA-AA	2-10-2 MOE	1400
398055	97838	97849	TATTTACCCAAA	1-10-1 MOE	1401
397986	97853	97866	TCCTGGTATGA-AGA	2-10-2 MOE	1402
336196	97853	97866	TCCTGGTATGA-AGA	3-8-3 MOE	1402
398056	97854	97865	CCTGGTATGAAG	1-10-1 MOE	1403
390015	97857	97868	GGTCCTGGTATG	1-10-1 MOE	1404
336197	97862	97875	TTCCTCTGGTCCT G	3-8-3 MOE	1405
397987	97866	97879	AGGTTTCCTCTG GT	2-10-2 MOE	1406
398057	97867	97878	GGTTTCCTCTGG	1-10-1 MOE	1407
336198	97873	97886	TTTTCT-GAGGTTTC	3-8-3 MOE	1408
336199	97891	97904	AGACTTC-CATTTTC	3-8-3 MOE	1409
389974	97893	97904	AGACTTCCATTT	1-10-1 MOE	1410
389773	97893	97904	AGACTTCCATTT	1-9-2 MOE	1410

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
336200	97918	97931	CAAATGCTATC-GAT	3-8-3 MOE	1411
336201	97933	97946	GCACGCTCTA-TACT	3-8-3 MOE	1412
389975	97934	97945	CACGCTCTATAC	1-10-1 MOE	1413
389774	97934	97945	CACGCTCTATAC	1-9-2 MOE	1413
336202	97948	97961	TCCTTGTCAT-TATC	3-8-3 MOE	1414
397988	97990	98003	GCTTTGTCAA-GATC	2-10-2 MOE	1415
389976	97991	98002	CTTTGTCAAGAT	1-10-1 MOE	1177
389775	97991	98002	CTTTGTCAAGAT	1-9-2 MOE	1177
336203	97991	98004	TGCTTTGTCAA-GAT	3-8-3 MOE	1416
397989	98017	98030	AAG-TATCGGTTGGC	2-10-2 MOE	1417
336204	98017	98030	AAG-TATCGGTTGGC	3-8-3 MOE	1417
398058	98018	98029	AGTATCGGTTGG	1-10-1 MOE	1418
336205	98032	98045	TTAAAATTTGGA-GA	3-8-3 MOE	1419
397990	98034	98047	CCTTAAAATTTG-GA	2-10-2 MOE	1420
389977	98035	98046	CTTAAAATTTGG	1-10-1 MOE	1421
389776	98035	98046	CTTAAAATTTGG	1-9-2 MOE	1421
336207	102230	102243	TC-TACTGTTTTTGT	3-8-3 MOE	1422
336208	102236	102249	GGCTCCTC-TACTGT	3-8-3 MOE	1423
335330	102251	102265	AGCCTCTG-GATTTGA	1-10-4 MOE	1424
335331	102252	102266	TAGCCTCTG-GATTTG	1-10-4 MOE	1426
336209	102252	102265	AGCCTCTG-GATTTG	3-8-3 MOE	1425

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
335377	102252	102266	TAGCCTCTG-GATTTG	1-10-4 Metile-noóxi BNA Fosfodiéster em asa 3'	1426
335376	102252	102266	TAGCCTCTG-GATTTG	1-10-4 Metile-noóxi BNA	1426
390577	102253	102266	TAGCCTCTG-GATTT	1-10-3 MOE Citosinas não modificadas T's em asas são 2-tiotiminas	1427
335332	102253	102267	CTAGCCTCTG-GATTT	1-10-4 MOE	1429
386770	102253	102266	TAGCCTCTG-GATTT	1-11-2 MOE	1427
375560	102253	102267	CTAGCCTCTG-GATTT	2-10-3 MOE	1429
391449	102253	102267	CTAGCCTCTG-GATTT	2-10-3 MOE Citosinas não modificadas	1429
392055	102253	102267	CTAGCCTCTG-GATTT	2-10-3 MOE citosinas não modificadas em gap	1429
362977	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	2-12-2 MOE	1428
371975	102253	102267	CTAGCCTCTG-GATTT	3-10-2 MOE	1429
386556	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 MOE	1428
335341	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 MOE	1428
335350	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 MOE	1428
383739	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 MOE 5-metilcitosina em gap	1428

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
390576	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 MOE 5-metilcitosina em gap T's em asas são 2-tiotiminas	1428
390580	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 MOE Pirimidinas em asas são 5-tiazol citosinas não modificadas em gap	1428
390581	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 MOE citosinas não modificadas em gap	1428
391096	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 MOE	1428
391098	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 MOE	1428
391863	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 MOE Citosinas não modificadas	1428
384071	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 OMe 5-metilcitosina em gap	1428
385036	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	1-2-10-3 O-Me/2'-O-metila-4'-tio/2'-O-metila-4'-tio citosinas não modificadas em asa	1428
335368	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 Metile-noóxi BNA Ligações fos-fodiéster em asas	1428

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
391864	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 Metile-noóxi BNA citosinas não modificadas em gap	1428
392054	102253	102267	CTAGCCTCTG-GATTT	2-10-3 Metile-noóxi BNA citosinas não modificadas em gap	1429
391172	102253	102267	CTAGCCTCTG-GATTT	Metilenoóxi BNA Citosinas não modificadas	1429
391865	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 Metile-noóxi BNA Citosinas não modificadas	1428
391868	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	1-2-10-3 (5'R)-5'-metila- Me-tilenoóxi BNA/Metileno óxi BNA /(5'R)-5'-metila- Metile-noóxi BNA Citosinas não modificadas	1428
391869	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	1-2-10-3 Meti-lenoóxi BNA /(5'S)-5'-metila- Metile-noóxi BNA /(5'S)-5'-metila- Metile-noóxi BNA Citosinas não modificadas	1428
384073	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 Metile-noóxi BNA 5-metilcitosina em gap	1428

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
335379	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 Metile-noóxi BNA	1428
390579	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	1-1-1-10-3 MOE/4'tio/2'-O-[(2-metoxi)etila]-4'-tio/2'-O-[(2-metoxi)etila]-4'-tio citosinas não modificadas em asas Ligação fosfo-rodiéster em asas	1428
390582	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	1-2-10-3 MO-E/4'thio/2'-O-[(2-metoxi)etila]-4'-tio citosinas não modificadas em asas Ligação fosfo-rodiéster em asas	1428
390606	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	1-2-10-3 MO-E/pentaF/pentaF citosinas não modificadas em asas Ligação fosfo-diéster em asas	1428
384072	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	1-2-10-3 MO-E/pentaF/pentaF citosinas não modificadas em asas	1428

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
385871	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	1-2-10-3 OMe/ 2'-O-[(2-metoxi)etila]-4'-tio/ 2'-O-[(2-metoxi)etila]-4'-tio citosinas não modificadas em asa	1428
390607	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-3 MO-E/pentaF citosinas não modificadas em asa	1428
390608	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	1-2-10-3 MO-E/pentaF/pentaF citosinas não modificadas em asa	1428
390609	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	3-10-2-1 MO-E/MOE/pentaF citosinas não modificadas em asa	1428
386682	102253	102268	GCTAGCCTCTG-GATTT	1-2-10-3 2'-(butilacetamido)-palmitamida /MOE /MOE	1428
391173	102253	102267	CTAGCCTCTG-GATTT	2-10-3 (5'R)-5'-metila-Metilenoóxi BNA Citosinas não modificadas	1429
391174	102253	102267	CTAGCCTCTG-GATTT	2-10-3 (5'S)-5'-metila-Metilenoóxi BNA Citosinas não modificadas	1429

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
386970	102254	102266	TAGCCTCTGGATT	1-10-2 MOE	1432
390578	102254	102266	TAGCCTCTGGATT	1-10-2 MOE Citosinas não modificadas Ts em asas são 2-tiotiminas	1432
335333	102254	102268	GCTAGCCTCTG-GATT	1-10-4 MOE	1430
331429	102254	102267	CTAGCCTCTG-GATT	2-10-2 MOE	1431
335349	102254	102267	CTAGCCTCTG-GATT	2-10-2 MOE	1431
335367	102254	102267	CTAGCCTCTG-GATT	2-10-2 Metile-noóxi BNA Ligações fos-fodiéster em asas	1431
392061	102254	102267	CTAGCCTCTG-GATT	2-10-2 Metile-noóxi BNA citosinas não modificadas em gap	1431
335378	102254	102267	CTAGCCTCTG-GATT	2-10-2 Metile-noóxi BNA	1431
383991	102254	102266	TAGCCTCTGGATT	1-10-2 2'-(acetilamino-butila-acetamido)-colesterol /MOE	1432
383992	102254	102266	TAGCCTCTGGATT	1-10-2 ácido 2'-(acetilamino-butila-acetamido)-cólico/MOE	1432

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
386683	102254	102266	TAGCCTCTGGATT	1-10-2 5' terminal 2'-(butilacetamido)-palmitamida/MOE	1432
390614	102254	102266	TAGCCTCTGGATT	1-10-2 PentaF	1432
389954	102255	102266	TAGCCTCTGGAT	1-10-1 MOE	1434
335334	102255	102269	TGC-TAGCCTCTGGAT	1-10-4 MOE	1433
389777	102255	102266	TAGCCTCTGGAT	1-9-2 MOE	1434
390430	102256	102268	GCTAGCCTCTG-GA	1-10-2 MOE Citosinas não modificadas	1163
390431	102256	102268	GCTAGCCTCTG-GA	1-10-2 MOE Citosinas não modificadas C em asa 9-(aminoetóxi)fenoxazina	1163
390432	102256	102268	GCTAGCCTCTG-GA	1-10-2 MOE	1163
390433	102256	102268	GCTAGCCTCTG-GA	1-10-2 MOE Citosinas não modificadas Nt 6 é 9-(aminoetóxi)fenoxazina	1163
390434	102256	102268	GCTAGCCTCTG-GA	1-10-2 MOE Citosinas não modificadas Nt 7 é 9-(aminoetóxi)fenoxazina	1163
390435	102256	102268	GCTAGCCTCTG-GA	1-10-2 MOE Citosinas não modificadas Nt 9 é 9-(aminoetóxi)fenoxazina	1163

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
335335	102256	102270	CTGC-TAGCCTCTGGA	1-10-4 MOE	1435
335336	102257	102271	ACTGC-TAGCCTCTGG	1-10-4 MOE	1436
335337	102258	102272	AACTGC-TAGCCTCTG	1-10-4 MOE	1437
335338	102259	102273	GAACTGC-TAGCCTCT	1-10-4 MOE	1438
335339	102260	102274	TGAACTGC-TAGCCTC	1-10-4 MOE	1439
335340	102261	102275	TTGAACTGC-TAGCCT	1-10-4 MOE	1440
336210	102261	102274	TGAACTGC-TAGCCT	3-8-3 MOE	1441
397991	102264	102277	AGTTGAACTGC-TAG	2-10-2 MOE	1442
398059	102265	102276	GTTGAACTGCTA	1-10-1 MOE	1443
390017	102268	102279	GAAGTTGAACTG	1-10-1 MOE	1444
336211	102269	102282	ACAGAAGTTGA-ACT	3-8-3 MOE	1445
397992	102293	102306	TCATTGTCACTA-AC	2-10-2 MOE	1446
336212	102293	102306	TCATTGTCACTA-AC	3-8-3 MOE	1446
398060	102294	102305	CATTGTCACTAA	1-10-1 MOE	1447
389978	102301	102312	TCAGGTTCATTG	1-10-1 MOE	1448
389778	102301	102312	TCAGGTTCATTG	1-9-2 MOE	1448
336213	102303	102316	ATGATCAGGTT-CAT	3-8-3 MOE	1449
397993	102307	102320	TATAATGAT-CAGGT	2-10-2 MOE	1450
398061	102308	102319	ATAATGATCAGG	1-10-1 MOE	1451
336214	102314	102327	GAATATCTATA-ATG	3-8-3 MOE	1139
390019	102320	102331	GTCAGAATATCT	1-10-1 MOE	1173

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
397994	102322	102335	TGGTGTCAGAA-TAT	2-10-2 MOE	1452
398062	102323	102334	GGTGTCAGAATA	1-10-1 MOE	1255
336215	102326	102339	TCAGTGGTGT-CAGA	3-8-3 MOE	1453
336216	102339	102352	CTCTGGATCA-GAGT	3-8-3 MOE	1454
390020	102340	102351	TCTGGATCAGAG	1-10-1 MOE	1149
336217	102349	102362	AAGGTT-CATTCTCT	3-8-3 MOE	1455
397995	102357	102370	TTCATCAAA-AGGTT	2-10-2 MOE	1456
389979	102358	102369	TCATCAAAAGGT	1-10-1 MOE	1176
389779	102358	102369	TCATCAAAAGGT	1-9-2 MOE	1176
336218	102358	102371	CTTCATCAAA-AGGT	3-8-3 MOE	1457
390021	102360	102371	CTTCATCAAAAG	1-10-1 MOE	1458
336219	102366	102379	ATGCTGATCTT-CAT	3-8-3 MOE	1459
336220	102381	102394	TTTTGTA-ATTTGTG	3-8-3 MOE	1460
336221	102387	102400	TCAGACTTTTG-TAA	3-8-3 MOE	1461
390022	102443	102454	CAGTTTATTCAA	1-10-1 MOE	1142
397996	102477	102490	TGTCCTATTGC-CAT	2-10-2 MOE	1462
398063	102478	102489	GTCCTATTGCCA	1-10-1 MOE	1205
397997	102487	102500	TCTGACACA-ATGTC	2-10-2 MOE	1463
398064	102488	102499	CTGACACAATGT	1-10-1 MOE	1464
397998	102505	102518	TGTTCCTATA-ACTG	2-10-2 MOE	1465
398065	102506	102517	GTTCCTATAACT	1-10-1 MOE	1466
397999	102528	102541	AAGATTGGT-CAGGA	2-10-2 MOE	1467
398066	102529	102540	AGATTGGTCAGG	1-10-1 MOE	1468

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
398000	102561	102574	GTGTCAAA-ACCCTG	2-10-2 MOE	1469
398067	102562	102573	TGTCAAAACCCT	1-10-1 MOE	1210
390025	102563	102574	GTGTCAAAACCC	1-10-1 MOE	1211
390026	102595	102606	AGCTACACAACC	1-10-1 MOE	1470
398001	102596	102609	CACAGCTACA-CAAC	2-10-2 MOE	1471
398068	102597	102608	ACAGCTACACAA	1-10-1 MOE	1472
398002	102607	102620	TATATACATGA-CAC	2-10-2 MOE	1473
398069	102608	102619	ATATACATGACA	1-10-1 MOE	1474
390027	102612	102623	AGGTATATACAT	1-10-1 MOE	1206
398003	102637	102650	AATTTTAA-ATGTCC	2-10-2 MOE	1475
398070	102638	102649	ATTTTAAATGTC	1-10-1 MOE	1476
390028	102648	102659	TCCTAATTGAAT	1-10-1 MOE	1477
390029	102667	102678	AAAGTGCCATCT	1-10-1 MOE	1478
398004	102689	102702	TTTATAAAACTG-GA	2-10-2 MOE	1479
398071	102690	102701	TTATAAAACTGG	1-10-1 MOE	1480
390030	102691	102702	TTTATAAAACTG	1-10-1 MOE	1074
398005	102827	102840	TGCAAACT-TATCTG	2-10-2 MOE	1481
398072	102828	102839	GCAAACTTATCT	1-10-1 MOE	1482
390033	102836	102847	AGCCAACTGCAA	1-10-1 MOE	1483
398006	102837	102850	CTTAGCCA-ACTGCA	2-10-2 MOE	1484
398073	102838	102849	TTAGCCAACTGC	1-10-1 MOE	1485
398007	103069	103082	AGCACCAA-TATGCT	2-10-2 MOE	1247
398074	103070	103081	GCACCAATATGC	1-10-1 MOE	1248
398008	103267	103280	TAAATCATTGT-CAA	2-10-2 MOE	1486
398075	103268	103279	AAATCATTGTCA	1-10-1 MOE	1233

ISIS Nº	Sítio Alvo 5'	Sítio Alvo 3'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
398009	103327	103340	GCACTGGCCTT-GAT	2-10-2 MOE	1487
398076	103328	103339	CACTGGCCTTGA	1-10-1 MOE	1488
390041	103332	103343	TTAGCACTGGCC	1-10-1 MOE	1489
390047	103585	103596	TGTGTAAGGTCA	1-10-1 MOE	1490
390049	103636	103647	GTTAATGACATT	1-10-1 MOE	1491
390050	103660	103671	GTATTCAAGTAA	1-10-1 MOE	1140
390052	103780	103791	GACAATTTCTAC	1-10-1 MOE	1492
390054	103862	103873	AACACTGCACAT	1-10-1 MOE	1493

Sais, pró-drogas e bioequivalentes

Os compostos anti-sentido proporcionados aqui, neste requerimento de patente, compreendem qualquer sais, ésteres, ou sais de semelhantes ésteres farmaceuticamente aceitáveis, ou qualquer outro equivalente químico funcional o qual, na administração a um animal incluindo um ser humano, é capaz de proporcionar (diretamente ou indiretamente) o metabólito biologicamente ativo ou resíduo do mesmo. Por conseguinte, por exemplo, a descrição também é dirigida para pró-drogas e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos anti-sentido, sais farmaceuticamente aceitáveis de semelhantes pró-drogas, e outros bioequivalentes.

O termo "pró-droga" indica um agente terapêutico que é preparado em uma forma inativa ou menos ativa que é convertida para uma forma ativa (isto é, fármaco) dentro do corpo ou células do mesmo pela ação de enzimas endógenas, produtos químicos, e/ou condições. Em particular, versões de pró-droga dos oligonucleotídeos são preparadas como derivados de SATE ((S-acetila-2-tioetila) fosfato) de acordo com os métodos revelados na patente internacional Nº WO 93/24510 ou na patente internacional Nº WO 94/26764. Pró-drogas também podem incluir compostos anti-sentido em que uma ou ambas as extremidades compreendem nucleobases que são clivadas (por exemplo, incorporando ligações de espinha dorsal fosfodiéster nas extremidades) para produzir o composto ativo. Em algumas modalidades, uma ou mais porções não-fármacos são clivadas a partir de uma pró-droga

para produzir a forma ativa. Em algumas modalidades referidas, as porções não-fármaco referidas são um nucleotídeo ou oligonucleotídeo.

O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" se refere a sais fisiologicamente e farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descrito aqui, neste requerimento de patente: isto é, sais que conservam a atividade biológica desejada do composto precursor e não conferem efeitos toxicológicos indesejáveis ao mesmo. Sais de sódio de oligonucleotídeos anti-sentido são úteis e são bem aceitos para administração terapêutica a humanos.

Em algumas modalidades, sais, incluindo, mas não limitados à sais de sódio, de ácidos nucléicos de filamento duplo (incluindo mas não limitados à compostos de dsRNA) também são proporcionados.

G. Algumas Composições Farmacêuticas

Em algumas modalidades, composições farmacêuticas da presente invenção compreendem um ou mais composto anti-sentido curto e um ou mais excipientes. Em algumas modalidades referidas, excipientes são selecionados entre água, soluções salinas, álcool, polietileno glicóis, gelatina, lactose, amilase, estearato de magnésio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulose e polivinilpirrolidona.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção é preparada usando técnicas conhecidas, incluindo, mas não-limitadas à processos de misturação, dissolução, granulação, fabricação de drágeas, levigação, emulsificação, encapsulação, atração ou formação de tabletes.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção é um líquido (por exemplo, uma suspensão, um elixir e/ou uma solução). Em algumas das modalidades referidas, uma composição farmacêutica líquida é preparada usando ingredientes de conhecimento na técnica, incluindo, mas não limitados a, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes, e agentes colorantes.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção é um sólido (por exemplo, um pó, comprimido, e/ou cápsula). Em algumas das modalidades referidas, uma composição farmacêuti-

ca sólida compreendendo um ou mais oligonucleotídeos é preparada usando ingredientes de conhecimento na técnica, incluindo, mas não limitados a, amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, e agentes desintegrantes.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção é formulada como uma preparação de depósito. Algumas das preparações de depósito referidas são tipicamente de ação mais longa do que preparações não de depósito. Em algumas modalidades, as preparações referidas são administradas por implantação (por exemplo, subcutaneamente ou intramuscularmente) ou por injeção intramuscular. Em algumas modalidades, preparações de depósito são preparadas usando materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de permuta iônica, ou como derivados parcamente solúveis, por exemplo, como um sal parcamente solúvel.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende um sistema de liberação. Exemplos de sistemas de liberação incluem, mas não estão limitados a, lipossomas e emulsões. Alguns sistemas de liberação são úteis para preparar algumas composições farmacêuticas incluindo aquelas compreendendo compostos hidrofóbicos. Em algumas modalidades, alguns solventes orgânicos tais como dimetilsulfóxido são usados.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende uma ou mais moléculas de liberação tecido-específica designadas para liberar o um ou mais agentes farmacêuticos da presente invenção em tipos de células ou tecidos específicis. Por exemplo, em determinadas modalidades, composições farmacêuticas incluem lipossomas revestidos com um anticorpo tecido-específico.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende um sistema co-solvente. Alguns dos sistemas co-solventes referidos compreendem, por exemplo, álcool benzílico, um tensoativo não polar, um polímero orgânico miscível em água, e uma fase aquosa. Em algumas modalidades, os sistemas co-solventes referidos são

usados para compostos hidrofóbicos. Um exemplo não-limitante de um sistema co-solvente semelhante é o sistema co-solvente VPD, o qual é uma solução de etanol absoluto compreendendo 3% em peso/ vol de álcool benzílico, 8% em peso/ vol do tensoativo não polar Polysorbate 80.TM., e 65% em peso/ vol de polietileno glicol 300. As proporções de semelhantes sistemas co-solventes pode ser variada consideravelmente sem alterar significativamente suas características de solubilidade e toxicidade. Além disso, a identidade de componentes co-solventes pode ser variada: por exemplo, outros tensoativos podem ser usados ao invés de Polysorbate 80.TM.; o tamanho da fração de polietileno glicol pode ser variado; outros polímeros biocompatíveis podem substituir polietileno glicol, por exemplo, polivinila pirrolidona; e outros açúcares ou polissacarídeos podem substituir dextrose.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende um sistema de liberação gradual. Um exemplo não-limitante de um sistema de liberação gradual semelhante é uma matriz semipermeável de polímeros hidrofóbicos sólidos. Em algumas modalidades, sistemas de liberação gradual podem, dependendo de sua natureza química, liberar agentes farmacêuticos durante um período de horas, dias, semanas ou meses.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção é preparada para administração oral. Em algumas de semelhantes modalidades, uma composição farmacêutica é formulada combinando um ou mais oligonucleotídeos com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. Alguns de semelhantes veículos permitem que composições farmacêuticas sejam formuladas como comprimidos, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas semifluidas, suspensões e semelhantes, para ingestão oral por um sujeito. Em algumas modalidades, composições farmacêuticas para uso oral são obtidas misturando oligonucleotídeo e um ou mais excipientes sólidos. Excipientes adequados incluem, mas não estão limitados a, enchimentos, tais como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol, ou sorbitol; preparações de celulose tais como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata,

gelatina, goma tragacanto, metila celulose, hidroxipropilmetila-celulose, carboximetilcelulose de sódio, e/ou polivinilpirrolidona (PVP). Em algumas modalidades, uma mistura semelhante é opcionalmente triturada e auxiliares são opcionalmente adicionados. Em algumas modalidades, composições farmacêuticas são modeladas para obter tabletes ou núcleos de drágeas. Em algumas modalidades, agentes desintegrantes (por exemplo, polivinila pirrolidona reticulada, ágar, ou ácido algínico ou um sal do mesmo, tal como alginato de sódio) são adicionados.

Em algumas modalidades, núcleos de drágeas são proporcionados com revestimentos. Em algumas modalidades referidas, podem ser usadas soluções concentradas de açúcar, as quais podem compreender opcionalmente goma arábica, talco, polivinila pirrolidona, gel carbopol, polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de laca, e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. Matérias corantes ou pigmentos podem ser adicionados a revestimentos de drágeas ou comprimidos.

Em algumas modalidades, composições farmacêuticas para administração oral são cápsulas *push-fit* compostas de gelatina. Algumas das cápsulas *push-fit* referidas compreendem um ou mais agentes farmacêuticos da presente invenção em mistura com um ou mais enchimentos tais como lactose, aglutinantes tais como amidos, e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em algumas modalidades, composições farmacêuticas para administração oral são cápsulas seladas moles, feitas de gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. Em algumas cápsulas moles, um ou mais agentes farmacêuticos da presente invenção são dissolvidos ou suspendidos em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida, ou polietileno glicóis líquidos. Além disso, podem ser adicionados estabilizantes.

Em algumas modalidades, composições farmacêuticas são preparadas para administração bucal. Algumas das composições farmacêuticas referidas são comprimidos ou pastilhas formulados em maneira convencional.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é pre-

parada para administração por injeção (por exemplo, intravenosa, subcutânea, intramuscular, e etc.). Em algumas das modalidades referidas, uma composição farmacêutica compreende um veículo e é formulada em solução aquosa, tal como água ou tampões fisiologicamente compatíveis tais como solução de Hanks, solução de Ringer, ou tampão de salina fisiológica. Em algumas modalidades, outros ingredientes são incluídos (por exemplo, ingredientes que ajudam na solubilidade ou servem como conservantes). Em algumas modalidades, suspensões injetáveis são preparadas usando veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e semelhantes. Algumas composições farmacêuticas para injeção são apresentadas em forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em recipientes multidose. Algumas composições farmacêuticas para injeção são suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem compreender agentes formulatórios tais como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. Alguns solventes adequados para uso em composições farmacêuticas para injeção incluem, mas não estão limitados a, solventes lipofílicos e óleos graxos, tal como óleo de gergelim, ésteres de ácidos graxos sintéticos, tais como etila oleato ou triglicerídeos, e lipossomas. Suspensões para injeção aquosa podem compreender substâncias qua aumentam a viscosidade da suspensão, tais como carboximetila celulose de sódio, sorbitol, ou dextrano. Opcionalmente, as suspensões referidas também podem compreender estabilizantes adequados ou agentes que aumentam a solubilidade dos agentes farmacêuticos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é preparada para administração transmucosa. Em algumas de semelhantes modalidades penetrantes apropriados para a barreira a ser permeada são usados na formulação. Os penetrantes referidos são de conhecimento geral na técnica.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é preparara para administração por inalação. Algumas de semelhantes composições farmacêuticas para inalação são preparadas sob a forma de um spray

de aerossol em um pacote pressurizado ou um nebulizador. Algumas de semelhantes composições farmacêuticas compreendem um propelente, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. Em algumas modalidades usando um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada com uma válvula que libera uma quantidade dosada. Em algumas modalidades, cápsulas e cartuchos para uso em um inalador ou insuflador podem ser formuladas. Algumas de semelhantes formulations compreendem uma mistura de pó de um agente farmacêutico da invenção e uma base em pó adequada tal como lactose ou amido.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é preparada para administração retal, tal como um enema de retenção ou supositórios. Algumas de semelhantes composições farmacêuticas compreendem ingredientes conhecidos, tais como manteiga de cacau e/ou outros glicerídeos.

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica é preparada para administração tópica. Algumas de semelhantes composições farmacêuticas compreendem bases umidificantes brandas, tais como pomadas ou cremes. Bases de pomadas adequadas típicas incluem, mas não estão limitadas a, petrolato, petrolato mais silicones voláteis, lanolina e emulsões de água em óleo tais como Eucerin.TM., disponível na Beiersdorf (Cincinnati, Ohio). Bases de creme adequadas típicas incluem, mas não estão limitadas a, Nivea.TM. Cream, disponível na Beiersdorf (Cincinnati, Ohio), creme a frio (Farmacopéia dos Estados Unidos), Purpose Cream.TM., disponível na Johnson & Johnson (New Brunswick, N.J.), pomada hidrofílica (Farmacopéia dos Estados Unidos) e Lubriderm.TM., disponível na Pfizer (Morris Plains, N.J.).

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende um oligonucleotídeo em uma quantidade terapeuticamente eficaz. Em algumas modalidades, a quantidade terapeuticamente eficaz é suficiente para prevenir, aliviar ou melhorar sintomas de uma doença ou para prolongar a sobrevida do sujeito sendo tratado. A de-

terminação de uma quantidade terapeuticamente eficaz está bem dentro da capacidade daqueles versados na técnica.

Em algumas modalidades, um ou mais composto anti-sentido curto da presente invenção é formulada como uma pró-droga. Em algumas modalidades, na administração in vivo, uma pró-droga é quimicamente convertida para a forma biologicamente, farmaceuticamente ou terapeuticamente mais ativa do composto anti-sentido curto. Em algumas modalidades, pró-drogas são úteis porque são mais fáceis de administrar do que a forma ativa correspondente. Por exemplo, em alguns casos, uma pró-droga pode ser mais biodisponível (por exemplo, através de administração oral) do que é a forma ativa correspondente. Em alguns casos, uma pró-droga pode ter aprimorada solubilidade comparada com a forma ativa correspondente. Em algumas modalidades, pró-drogas são menos solúveis em água do que a forma ativa correspondente. Em alguns casos, as pró-drogas referidas possuem transmissão superior através das membranas celulares, onde a solubilidade em água é prejudicial para a mobilidade. Em algumas modalidades, uma pró-droga é um éster. Em algumas modalidades referidas, o éster é metabolicamente hidrolisado para ácido carboxílico na administração. Em alguns casos o composto contendo ácido carboxílico é a forma ativa correspondente. Em algumas modalidades, uma pró-droga compreende um peptídeo curto (poliaminoácido) ligado a um grupo ácido. Em algumas de semelhantes modalidades, o peptídeo é clivado na administração para formar a forma ativa correspondente.

Em algumas modalidades, uma pró-droga é produzida modificando um composto farmaceuticamente ativo de tal modo que o composto ative será regenerado na administração in vivo. A pró-droga pode ser designada para alterar a estabilidade metabólica ou as características de transporte de um fármaco, para mascarar efeitos colaterais ou toxicidade, para melhorar o sabor de um fármaco ou para alterar outras características ou propriedades de um fármaco. Em virtude do conhecimento de processos farmacodinâmicos e do metabolismo de fármacos in vivo, os versados nesta técnica, uma vez que um composto farmaceuticamente ativo seja conhecido,

podem desenhar pró-drogas do composto (vide, por exemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pp. 388-392).

Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais agentes farmacêuticos da presente invenção é útila para tratar algumas condições ou distúrbios em um mamífero, e particularmente em um indivíduo humano. Vias de administração adequadas incluem, mas não estão limitadas a, oral, retal, transmucosa, intestinal, enteral, tópica, supositório, através de inalação, intratecal, intraventricular, intraperitoneal, intranasal, intraocular e parenteral (por exemplo, intravenosa, intramuscular, intramedular, e subcutânea). Em algumas modalidades, intratecais farmacêuticos são administrados para obter exposições locais ao invés de sistêmicas. Por exemplo, composições farmacêuticas podem ser injetadas diretamente na área do efeito desejado (por exemplo, na área renal ou cardíaca).

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos, comparados com seus oligonucleotídeos precursores, os tornam particularmente adequados para administração oral. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são mais adequados para administração oral do que seus oligonucleotídeos precursores porque têm aumentada potência comparados com os oligonucleotídeos precursores. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos são mais adequados para administração oral do que seus oligonucleotídeos precursores porque têm melhores propriedades de estabilidade, disponibilidade ou solubilidade comparados com os oligonucleotídeos precursores.

Em um aspecto adicional, um agente farmacêutico é oligonucleotídeo liofilizado estérila que é reconstituído com um diluente adequado, por exemplo, água estérila para injeção. O produto reconstituído é administrado como uma injeção subcutânea ou como uma infusão intravenosa depois de diluição em salina. O produto do fármaco liofilizado consiste do oligonucleotídeo o qual foi preparado em água para injeção, ajustado para pH 7.0-9.0 com ácido ou base durante a preparação, e em seguida liofilizado. O

oligonucleotídeo liofilizado pode ser 25 a 800 mg do oligonucleotídeo. Entende-se que isto engloba 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, e 800 mg de oligonucleotídeo liofilizado. O produto do fármaco liofilizado pode ser embalado em um frasco de vidro claro de 2 mL Tipo I, (tratado com sulfato de amônio), arrolhado com um fechamento de borracha de bromobutila e selado com um lacre de alumínio FLIP-OFF®.

As composições da presente invenção podem compreender adicionalmente outros componentes adjuntos encontrados convencionalmente em composições farmacêuticas, em seus níveis de uso estabelecidos na técnica. Portanto, por exemplo, as composições podem compreender materiais farmaceuticamente ativos, compatíveis adicionais, tais como, por exemplo, antipruríticos, adstringentes, anestésicos locais ou agentes antiinflamatórios, ou podem compreender materiais adicionais úteis em formular fisicamente várias formas de dosagens das composições da presente invenção, tais como pigmentos, agentes aromatizantes, conservantes, antioxidantes, opacificantes, agentes espessantes e estabilizantes. No entanto, os materiais referidos, quando adicionados, não devem interferir indevidamente com as atividades biológicas dos componentes das composições da presente invenção. As formulações podem ser esterilizadas e, caso desejado, misturadas com agentes auxiliares, por exemplo, lubrificantes, conservantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, sais para influenciar a pressão osmótica, tampões, colorantes, flavorizantes e/ou substâncias aromáticas e semelhantes os quais não interagem prejudicialmente com o(s) oligonucleotídeo(s) da formulação.

Os compostos anti-sentido proporcionados aqui, neste requerimento de patente, também podem ser misturados. encapsulados, conjugados ou associados de modo diverso com outras moléculas, estruturas moleculares ou misturas de compostos.

Também são descritas aqui, neste requerimento de patente, composições farmacêuticas e formulações as quais incluem os compostos anti-sentido proporcionados aqui, neste requerimento de patente. As compo-

sições farmacêuticas podem ser administradas em uma série de modos dependendo de se é desejado tratamento local ou sistêmico e da área a ser tratada. Em uma modalidade preferencial, a administração é tópica para a superfície do trato respiratório, particularmente pulmonar, por exemplo, por nebulização, inalação, ou insuflação de pós ou aerosóis, pela boca e/ou nariz.

As formulações farmacêuticas descritas aqui, neste requerimento de patente, as quais podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária, podem ser preparadas de acordo com técnicas convencionais de conhecimento geral na indústria farmacêutica. As técnicas referidas incluem a etapa de trazer em associação os ingredientes ativos com o um ou mais veículos farmacêuticos ou um ou mais excipientes. Em geral, as formulações são preparadsa trazendo uniformemente e intimamente em associação os ingredientes ativos com veículos líquidos, veículos sólidos finamente divididos, ou ambos, e em seguida, caso necessário, modelando o produto (por exemplo, em um tamanho de partícula específico para liberação). Em uma modalidade preferencial, as formulações farmacêuticas são preparadas para administração pulmonar em um solvente apropriado, por exemplo, água ou salina normal, possivelmente em uma formulação estérila, com veículos ou outros agentes para permitir a formação de gotículas do diâmetro desejado para liberação usando inaladores, dispositivos para liberação nasal, nebulizadores, e outros dispositivos para liberação pulmonar. Alternativamente, as formulações farmacêuticas podem ser formuladas como pós secos para uso em inaladores de pó seco.

Um "veículo farmacêutico" ou "excipiente" pode ser um solvente farmaceuticamente aceitável, agente de suspensão ou qualquer outro veículo farmacologicamente inerte para liberar um ou mais ácidos nucléicos a um indivíduo e são de conhecimento na técnica. O excipiente pode ser líquido ou sólido e é selecionado, com a maneira planejada de administração em mente, de modo a proporcionar a desejada massa, consistência, e etc., quando combinado com um ácido nucléico e os outros componentes de uma dada composição farmacêutica.

H. Alguns Usos Terapêuticos

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido são usados para modular a expressão de um gene alvo em um animal, tal como um ser humano. Em algumas modalidades, os compostos referidos podem ser usados para tratar distúrbios metabólicos ou modular uma ou mais indicações de doença. Por exemplo, os métodos compreendem a etapa de administrar ao referido animal que necessite de terapia para uma doença ou condição associada com um gene alvo uma quantidade eficaz de um composto anti-sentido que modula a expressão do gene alvo. Compostos anti-sentido proporcionados aqui, neste requerimento de patente, os quais efetivamente modulam a expressão de um RNA-alvo ou produtos protéicos de expressão são considerados compostos anti-sentido ativos. Compostos anti-sentido ativos também incluem compostos os quais efetivamente modulam uma ou mais de uma série de indicações de doença, incluindo indicações de doenças metabólicas e cardiovasculares, cujos exemplos são descritos abaixo.

A modulação da expressão de um gene alvo pode ser medida em um fluido corporal, o qual pode ou não conter células; tecido; ou órgão do animal. Métodos para obter amostras para análise, tais como fluidos corporais (por exemplo, escarro, soro, urina), tecidos (por exemplo, biópsia), ou órgãos, e métodos de preparação das amostras para permitir análise são de conhecimento geral daqueles versados na técnica. Métodos para análise dos níveis de RNA e proteína são discutidos acima e são de conhecimento geral daqueles versados na técnica. Os efeitos do tratamento podem ser avaliados medindo biomarcadores, ou indicações de doença, associados com a expressão genética alvo nos fluidos, tecidos ou órgãos supracitados, coletados de um animal contactado com um ou mais compostos descrito aqui, neste requerimento de patente, por métodos clínicos de rotina de conhecimento na técnica. Estes biomarcadores incluem mas não estão limitados a: transaminases hepáticas, bilirrubina, albumina, nitrogênio uréico sangüíneo, creatina e outros marcadores da função renal e hepática; interleucinas, fatores de necrose tumoral, moléculas de adesão intracelular, proteína C-reativa, quimocinas, citocinas, e outros marcadores de inflamação.

Os compostos anti-sentido proporcionados aqui, neste requerimento de patente, podem ser utilizados em composições farmacêuticas adicionando uma quantidade eficaz de um composto a um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável adequado. Veículos e diluentes aceitáveis são de conhecimento geral daqueles versados na técnica. A seleção de um diluente ou veículo se baseia em uma série de fatores, incluindo, mas não limitados a, a solubilidade do composto e a via de administração. Semelhantes considerações são de conhecimento geral daqueles versados na técnica. Em um aspecto, os compostos anti-sentido descrito aqui, neste requerimento de patente, inibem a expressão de um gene alvo. Os compostos também podem ser usados na fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças e distúrbios relacionados com um gene alvo.

Métodos pelos quais fluidos corporais, órgãos ou tecidos são contactados com uma quantidade eficaz de um ou mais dos compostos anti-sentido ou composições são proporcionados aqui, neste requerimento de patente, também contemplados. Fluidos corporais, órgãos ou tecidos podem ser contactados com um ou mais dos compostos resultando em modulação da expressão genética alvo nas células de fluidos corporais, órgãos ou tecidos. Uma quantidade eficaz pode ser determinada monitorando o efeito modulador do composto anti-sentido ou compostos ou composições sobre ácidos nucléicos alvo ou seus produtos por métodos de rotina do técnico versado.

Co-administração

Em algumas modalidades, dois ou mais compostos anti-sentido são co-administrados. Em algumas modalidades, composições farmacêuticas incluem um ou mais compostos anti-sentido, particularmente oligonucleotídeos, dirigidos para um primeiro ácido nucléico e um ou mais compostos anti-sentido dirigidos para um segundo alvo de ácido nucléico. Um ou mais destes compostos anti-sentido podem ser um composto anti-sentido curto. Em algumas modalidades, composições farmacêuticas incluem dois ou mais compostos anti-sentido dirigidos para diferentes regiões do mesmo alvo de ácido nucléico. Um ou mais de semelhantes compostos anti-sentido podem

ser um composto anti-sentido curto. Dois ou mais compostos combinados podem ser usados juntos ou seqüencialmente.

Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas são co-administradas com um ou mais agentes farmacêuticos diferentes. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar a mesma doença ou condição que a uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar uma doença ou condição diferentes como a uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, um ou mais outros agentes farmacêuticos referidos são designados para tratar um efeito indesejado de uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção são co-administradas com outro agente farmacêutico para tratar um efeito indesejado deste outro agente farmacêutico. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são administrados ao mesmo tempo. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são administrados em momentos diferentes. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são preparados juntos em uma única formulação. Em algumas modalidades, uma ou mais composições farmacêuticas da presente invenção e um ou mais outros agentes farmacêuticos são preparados separadamente.

Em algumas modalidades, agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica da presente invenção incluem agentes de redução de lipídeo. Em algumas modalidades referidas, agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica da presente invenção incluem, mas não estão limitados uma atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, e ezetimibe. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo é administrado antes

da administração de uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo é administrado depois da administração de uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo é administrado ao mesmo tempo como uma composição farmacêutica da presente invenção. Em algumas modalidades referidas, a dose de um agente de redução de lipídeo co-administrado é a mesma que a dose que seria administrada se o agente de redução de lipídeo fosse administrado sozinho. Em algumas modalidades referidas, a dose de um agente de redução de lipídeo co-administrado é menor do que a dose que seria administrada se o agente de redução de lipídeo fosse administrado sozinho. Em algumas modalidades referidas, a dose de um agente de redução de lipídeo co-administrado é maior do que a dose que seria administrada se o agente de redução de lipídeo fosse administrado sozinho.

Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor da HMG-CoA redutase. Em algumas modalidades referidas, o inibidor da HMG-CoA redutase é uma estatina. Em algumas modalidades referidas, a estatina é selecionada entre atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, e rosuvastatina. Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor da absorção de colesterol. Em algumas modalidades referidas, o inibidor da absorção de colesterol é ezetimibe. Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor da HMG-CoA redutase e inibidor da absorção de colesterol co-formulado. Em algumas modalidades referidas, o agente de redução de lipídeo co-formulado é ezetimibe/sinvastatina. Em algumas modalidades, um agente de redução de lipídeo co-administrado é um inibidor da proteína de transferência de triglicerídeos microssômicos.

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-administrado é um seqüestrante de ácido biliar. Em algumas modalidades referidas, o seqüestrante de ácido biliar é selecionado entre colestiramina, colestipol, e colesevelam.

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-

administrado é um ácido nicotínico. Em algumas modalidades referidas, o ácido nicotínico é selecionado entre ácido nicotínico de liberação imediata, ácido nicotínico de liberação prolongada, e ácido nicotínico de liberação gradual.

Em algumas modalidades, um agente farmacêutico co-administrado é um ácido fíbrico. Em algumas modalidades referidas, um ácido fíbrico é selecionado entre genfibrozila, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato, e ciprofibrato.

Exemplos adicionais de agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados com uma composição farmacêutica da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, corticosteróides, incluindo mas não limitados à prednisona; imunoglobulinas, incluindo, mas não-limitadas à imunoglobulina intravenosa (IVIg); analgésicos (por exemplo, acetaminofen); agentes antiinflamatórios, incluindo, mas não limitados à drogas antiinflamatórias não-esteróides (por exemplo, ibuprofeno, inibidores de COX-1, e inibidores de COX-2); salicilatos; antibióticos; antivirais; agentes antifúngicos; agentes antidiabéticos (por exemplo, biguanidas, inibidores de glucosidase, insulinas, sulfoniluréias, e tiazolidenodionas); modificadores adrenérgicos; diuréticos; hormônios (por exemplo, esteróides anabólicos, androgênio, estrogênio, calcitonina, progestina, somatostan, e hormônios tiroidianos); imunomoduladores; relaxantes musculares; antihistamínicos; agentes contra osteoporose (por exemplo, bifosfonatos, calcitonina, e estrogênios); prostaglandinas, agentes antineoplásicos; agentes psicoterápicos; sedativos; produtos de *poison oak* ou *poison sumac*; anticorpos; e vacinas.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas em combinação com uma terapia de redução de lipídeo. Em algumas modalidades referidas, uma terapia de redução de lipídeo é alteração terapêutica do estilo de vida. Em algumas modalidades referidas, uma terapia de redução de lipídeo é aferese de LDL.

I. Kits, Reagentes de Pesquisa e Diagnósticos

Os compostos anti-sentido proporcionados aqui, neste requerimento de patente, podem ser utilizados para diagnósticos, e como reagentes

de pesquisa e kits. Além disso, compostos anti-sentido, os quais são capazes de inibir a expressão genética ou modular a expressão genética com especificidade, são freqüentemente usados por aqueles de conhecimento regular para elucidar a função de genes particulares ou para distinguir entre funções de vários membros de um caminho biológico.

Para uso em kits e diagnósticos, os compostos anti-sentido descrito aqui, neste requerimento de patente, quer sozinhos ou em combinação com outros compostos ou terapêuticos, podem ser usados como ferramentas em análises diferenciais e/ou combinatoriais para elucidar padrões de expressão de uma porção ou todo o complemento de genes expressados dentro de células e tecidos. Métodos de análise da expressão genética são de conhecimento geral daqueles versados na técnica.

J. Algumas Vantagens de Compostos Anti-sentido Curtos

Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm vantagens quando comparados com seus oligonucleotídeos precursores. Por exemplo, em determinadas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm maior afinidade para um ácido nucléico alvo do que seu oligonucleotídeo precursor. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm maior potência in vitro do que seu oligonucleotídeo precursor. Em algumas modalidades referidas, esta aumentada potência in vitro não é inteiramente explicada por aumentada afinidade. Em algumas modalidades, semelhante potência in vitro aumentada pode ser atribuível a aumentada capacidade dos compostos anti-sentido curtos para penetrar nas células e/ou aumentada capacidade para acessar ácidos nucléicos alvos em uma célula. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm maior potência in vivo do que seus oligonucleotídeos precursores. Em algumas modalidades, semelhante maior potência in vivo não é atribuível a aumentada potência in vitro ou aumentada afinidade. Em algumas modalidades, compostos anti-sentido curtos têm ainda maior potência in vivo comparados com seus oligonucleotídeos precursores do que seria prevista com base nas potências ou nas afinidades in vitro. Em algumas modalidades, semelhante aumentada potência in vivo pode ser atribuível a aumentada biodisponibilidade, melhor

penetração na célula, melhor acesso a ácido nucléico alvo uma vez na célula, ou outros fatores.

Em algumas modalidades, se esperaria que compostos anti-sentido curtos fossem menos específicos paa seu ácido nucléico alvo comparados com seus oligonucleotídeos precursores. Em algumas modalidades referidas, se esperaria aumento dos efeitos colaterais, incluindo potencial para efeitos tóxicos, de compostos anti-sentido curtos. Em algumas modalidades, não são observados os efeitos colaterais adicionais referidos. Em algumas modalidades, ácidos nucléicos não-alvo aos quais um composto anti-sentido curto em particular pode ligar não estão disponíveis para o composto anti-sentido curto. Em semelhantes modalidades, efeitos colaterais, incluindo toxicidade, são menos problemáticos do que seria previsto.

Em algumas modalidades, como eles são menores, os compostos anti-sentido curtos têm menos probabilidade de ligar proteínas. Em algumas modalidades referidas, semelhante menos ligação de proteínas resulta em menor toxicidade, uma vez que a ligação de proteínas pode ter conseqüências indesejáveis. Em algumas modalidades, semelhante menos ligação de proteínas resulta em maior potência, uma vez que deixa mais composto anti-sentido disponível para efeito terapêutico. Em algumas modalidades, menos ligação de proteínas resulta em reduzida toxicidade de interação fármaco-fármaco.

Descrição Não Limitante e Incorporação por Meio de Referência

Apesar de alguns compostos, composições e métodos descritos aqui, neste requerimento de patente, terem sido descritos com especificidade de acordo com algumas modalidades, os exemplos seguintes servem somente para ilustrar os compostos descritos aqui, neste requerimento de patente, e não se pretende que limitem a mesma. Cada uma das referências, números de acesso do GenBank, e semelhantes mencionados no presente requerimento são incorporados aqui, neste requerimento de patente, por meio de referência em sua totalidade.

Exemplo 1

Cultura Celular e Tratamento com Compostos Anti-sentido Curtos

O efeito de compostos anti-sentido curtos sobre a expressão de ácidos nucléicos alvo pode ser testado em qualquer um de uma série de linhagens celulares cultivadas ou primárias. As linhagens celulares podem ser obtidas a partir de fontes disponíveis publicamente, tais como a American Type Culture Collection (Manassas, VA). As células são culivadas de acordo com métodos de conhecimento geral daqueles com conhecimento regular da técnica.

Quando as células atingiram confluência apropriada, foram tratadas com oligonucleotídeo usando LIPOFECTIN® conforme descrito. Quando as células atingiram 65 a 75% de confluência, foram tratadas com oligonucleotídeo. Oligonucleotídeo foi misturado com LIPOFECTIN® (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) em meio de soro reduzido Opti-MEM®-1 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) para obter a concentração desejada de oligonucleotídeo e uma concentração de LIPOFECTIN® de 2,5 ou 3 µg/mL por 100 nM de oligonucleotídeo. Esta mistura de transfecção foi incubada em temperatura ambiente por aproximadamente 0,5 horas. Para células cultivadas em lâminas de 96 cavidades, as cavidades foram lavadas uma vez com 100 µL de OPTI-MEM®-1 e em seguida tratadas com 130 µL da mistura de transfecção. Células cultivadas em lâminas de 24 cavidades ou outras lâminas de cultura de tecido padrão foram tratadas de modo similar, usando volumes apropriados de meio e oligonucleotídeo. As células foram tratadas e os dados foram obtidos em duplicata ou triplicata. Depois de aproximadamente 4 a 7 horas de tratamento a 37°C, o meio contendo a mistura de transfecção foi substituído com meio de cultura fresco. As células foram colhidas 16 a 24 horas depois do tratamento com oligonucleotídeos.

Oligonucleotídeos controle são usados para determinar a concentração ótima de composto oligomérico para uma linhagem celular particular. Além disso, quando compostos oligoméricos são testados em experimentos de triagem de compostos oligoméricos ou provas fenotípicas, oligonucleotídeos controle são testados em paralelo.

A concentração de oligonucleotídeos usada varia de linhagem celular para linhagem celular. Para determinar a concentração de oligonu-

cleotídeos ótima para uma linhagem celular particular, as células são tratadas com um oligonucleotídeo controle positivo em uma faixa de concentrações. A concentração de oligonucleotídeo controle positivo que resulta em 80% de inibição do RNAm-alvo é em seguida utilizado como a concentração de triagem para novos oligonucleotídeos em experimentos subseqüentes para esta linhagem celular. Se não forem obtidos 80% de inibição, a menor concentração de oligonucleotídeo controle positivo que resulta em 60% de inibição do RNAm-alvo é em seguida utilizada como a concentração de triagem de oligonucleotídeos em experimentos subseqüentes para esta linhagem celular. Se não forem obtidos 60% de inibição, esta linhagem celular em particular é considerada como inadequada para experimentos de transfecção de oligonucleotídeos. As concentrações de oligonucleotídeos anti-sentido usadas aqui, neste requerimento de patente, são de 50 nM a 300 nM quando o oligonucleotídeo anti-sentido é transfectado usando um reagente de lipossoma e 1 nM a 40 nM quando o oligonucleotídeo anti-sentido é transfectado por eletroporação.

Exemplo 2: Análise de PCR Quantitativo em Tempo Real dos Níveis de RNAm Alvo

Foi realizada quantificação dos níveis de RNAm-alvo por PCR quantitativo em tempo real usando o sistema de detecção de seqüência ABI PRISM® 7600, 7700, ou 7900 Sequence Detection System (PE-Applied Biosystems, Foster City, CA) de acordo com as instruções do fabricante.

Antes de análise por PCR quantitativo, séries de iniciador-sonda específicas para o gene alvo sendo medido foram avaliadas para sua capacidade para serem "multiplexadas" com uma reação de amplificação GAPDH. Depois de isolamento o RNA é submetido à reação de transcriptase reversa seqüencial (TA) e PCR em tempo real, ambas as quais são realizadas na mesma cavidade. Reagentes de TA e PCR foram obtidos da Invitrogen Life Technologies (Carlsbad, CA). TA, PCR em tempo real foi realizado na mesma adicionado 20 µL de coquetel de PCR (2,5x tampão de PCR menos $MgCl_2$, 6,6 mM de $MgCl_2$, 375 µM cada de dATP, dCTP, dCTP e dGTP, 375 nM cada de inciador dianteiro e primer reverso, 125 nM de sonda, 4 Unida-

des de inibidor de RNAse, 1,25 Unidades de PLATINUM® Taq, 5 Unidades de transcriptase reversa MuLV, e 2,5x de corante ROX) a lâminas de 96 cavidades contendo 30 µL de solução de RNA total (20 a 200 ng). A reação de TA foi realizada por incubação por 30 minutos a 48°C. Depois de uma incubação de 10 minutos a 95°C para ativar a PLATINUM® Taq, foram realizados 40 ciclos de um protocolo de PCR de duas etapas: 95°C por 15 segundos (desnaturação) seguido por 60°C por 1,5 minutos (recozimento/extensão).

Quantidades alvo de gene obtidas por TA, PCR em tempo real foram normalizadas usando ou o nível de expressão de GAPDH, um gene cuja expressão é constante, ou por quantificação do RNA total usando RiboGreen® (Molecular Probes, Inc. Eugene, OU). A expressão de GAPDH foi quantificada por TA, PCR em tempo real, sendo realizada simultaneamente com o alvo, multiplexando, ou separadamente. RNA total foi quantificado usando reagente de quantificação de RNA RiboGreen® (Molecular Probes, Inc. Eugene, OU).

170 µL de reagente de operação RiboGreen® (reagente RiboGreen® diluído a 1:350 em 10 mM de Tris-HCl, 1 mM de EDTA, pH 7.5) foi pipetado em uma lâmina de 96 cavidades contendo 30 µL de RNA celular purificado. A lâmina foi lida em um CytoFluor® 4000 (PE Applied Biosystems) com excitação a 485 nm e emissão a 530nm.

As sondas de PCR GAPDH têm JOE ligado de modo covalente à extremidade 5' e TAMRA ou MGB ligado de modo covalente à extremidade 3', onde JOE é o corante repórter fluorescente e TAMRA ou MGB é o corante temperador. Em alguns tipos de células, primers e sonda designados para uma seqüência GAPDH de uma espécie diferente são usados para medir a expressão de GAPDH. Por exemplo, uma série de primers e sondas de GAPDH humano é usada para medir a expressão de GAPDH em células e linhagens celulares derivadas de macacos.

Sondas e primers para uso em PCR em tempo real foram designados para hibridizar a ácidos nucléicos alvo usando métodos de rotina. Por exemplo, o programa PrimerExpress® (Applied Biosystems, Foster City, CA) é usado rotineiramente para designar sondas e primers para uso em PCR

em tempo real. Exemplos de seqüências de primers e sondas e os ácidos nucléicos alvo aos quais hibridizam são apresentados na Tabela 24. As sondas de PCR alvo-específicas têm FAM ligado de modo covalente à extremidade 5' e TAMRA ou MGB ligados de modo covalente à extremidade 3', onde FAM é o corante fluorescente e TAMRA ou MGB é o corante temperador.

Tabela 24

Primers e Sondas Alvo-específicos para Uso em PCR em Tempo Real

Nome Alvo	Espécie	Descrição da Seqüência	Seqüência (5' a 3')	SEQ ID NO
ApoB	Camundongo	Primer Forward	CGTGGGCTCCAGCATTCTA	1524
ApoB	Camundongo	Primer Reverso	AGTCATTTCTGCCTTTGCGTC	1525
ApoB	Camundongo	Sonda	CCAATGGTCGGGCACTGCTCAA	1526
ApoB	Camundongo	Primer Forward	GAAAATAGACTTCCTGAATAACTATGCATT	1527
ApoB	Camundongo	Primer Reverso	ACTCGCTTGCCAGCTTGC	1528
ApoB	Camundongo	Sonda	TTTCTGAGTCCCCGTGCCCAACA	1529
GCGR	Camundongo	Primer Forward	TGAGCCTTGCCACCTTCTCT	1530
GCGR	Camundongo	Primer Reverso	GCGCACCCCAGCCAA	1531
GCGR	Camundongo	Sonda	AGAGGAGCTTCTTTTCCCTCTACCTGGGC	1532
GCGR	Camundongo	Primer Forward	ATTTCCTGCCCCTGGTACCT	1533
GCGR	Camundongo	Primer Reverso	CGGGCCCACACCTCTTG	1534
GCGR	Camundongo	Sonda	CCACAAAGTGCAGCACCGCCTAGTGT	1535

Nome Alvo	Espécie	Descrição da Seqüência	Seqüência (5' a 3')	SEQ ID NO
PTEN	Camundongo	Primer Forward	GCCACAGGCTCCCAGACAT	1536
PTEN	Camundongo	Primer Reverso	TCCATCCTCTTGATATCTCCTTTTG	1537
PTEN	Camundongo	Sonda	ACAGCCATCATCAAAGAGATCGTTAGCAGAA	1538
PTEN	Camundongo	Primer Forward	ATGACAATCATGTTGCAGCAATTC	1539
PTEN	Camundongo	Primer Reverso	CGATGCAATAAATATGCACAAATCA	1540
PTEN	Camundongo	Sonda	CTGTAAAGCTGGAAAGGGACGGACTGGT	1541

Exemplo 3: Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para um ácido nucléico ApoB e tendo as modificações 2'-MOE ou metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA

Camundongos machos Balb/c de seis semanas de idade (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) foram injetados intraperitonealmente (i.p.) com compostos anti-sentido dirigidos para ApoB, em uma freqüência de duas vezes por semana por três semanas. Doses de compostos anti-sentido incluíram 2,4, 1,2, 0,6, 0,3 e 0,15 µmol/kg. Para compostos anti-sentido de 14 nucleotídeos de extensão, estas doses equivalem a aproximadamente 12, 6, 3, 1,5 ou 0,75 mg/kg, respectivamente. São mostradas na Tabela 25 as seqüências e motivos dos compostos anti-sentido usados neste estudo. Os compostos anti-sentido têm ou 20 ou 14 nucleotídeos de extensão e têm uma região de "gap" central consistindo em dez 2'-desoxinucleotídeos flanqueados por asas tendo 2'-O-metoxietila (2'-MOE) ou "asas" modificadas com BNA. Por exemplo, o motivo de gápmero 2-10-2 MOE indica um composto anti-sentido com um gap de dez nucleotídeos flanqueado por asas de 2 nucleotídeo com modificações 2'-MOE. Resíduos em negrito indicam porções 2'-O-metoxietila e resíduos em itálico indicam metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNAs. As ligações internucleosídeos de cada composto são fosforotioato em toda parte. Todos os resíduos citosina de ISIS 147764 e ISIS 372938 são

substituídos por 5-metila citosinas. Para ISIS 387462, somente o resíduo citosina na asa do composto é substituído por 5-metila citosina. Compostos anti-sentido ApoB são dirigidos para seqüências ApoB-100 disponíveis publicamente, incluindo Nº de Acesso Genbank XM_137955.5 (SEQ ID NO: 2).

Tabela 25: Compostos Anti-sentido Dirigidos para um ácido nucléico ApoB

ISIS Nº	SEQ ID Alvo NO	Sítio Alvo 5'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
147764	2	8865	GTCCCTGAAGATGT-CAATGC	5-10-5 MOE	1561
372938	2	8235	GGTACATGGAAGTC	2-10-2 MOE	190
387462	2	8235	*GG*TACATGGAAG*TC*	2-10-2 metileno-óxi (4'-CH_2-O-2') BNA	190

Quarenta e oito horas depois da injeção final, os camundongos foram sacrificados para avaliar as transaminases (Tabela 26); peso hepático e renal (Tabela 27); os níveis de triglicerídeo, LDL, HDL e ácidos graxos livres (Tabela 28); o nível de RNAm-alvo no fígado (Tabela 29); o nível de proteína alvo no plasma; e a concentração tecidual de oligonucleotídeo (Tabela 30). Estes desfechos foram determinados usando métodos descritos aqui, neste requerimento de patente, e de conhecimento geral daqueles cojm conhecimento regular da técnica.

Tabela 26: Níveis de ALT e AST (IU/L)

ISIS Nº	Dose µmol/kg	ALT	AST
Salina	N/A	27,8	46,3
147764	2,4	29,5	64,0
372938	2,4	26,0	49,0
372938	1,2	24,8	49,5
372938	0,6	28,0	79,3
372938	0,3	28,3	60,0
372938	0,15	28,3	50,3

ISIS Nº	Dose µmol/kg	ALT	AST
387462	2,4	41,3	84,0
387462	1,2	35,3	63,5
387462	0,6	32,0	77,3
387462	0,3	27,8	55,0
387462	0,15	29,3	68,3

Tabela 27: Peso do Fígado e do Rim (% de controle de salina)

ISIS Nº	Dose µmol/kg	Fígado	Rim
Salina	N/A	100	100
147764	2,4	102	105
372938	2,4	100	100
372938	1,2	90	101
372938	0,6	96	112
372938	0,3	91	107
372938	0,15	96	98
387462	2,4	116	90
387462	1,2	113	90
387462	0,6	106	97
387462	0,3	101	126
387462	0,15	95	100

O peso corporal total e o consumo de ração não diferiu significativamente entre animais tratados com salina ou tratados com oligonucleotídeo. Os níveis de glicose também foram similares entre todos os grupos de tratamento.

Tabela 28: Níveis de Triglicerídeos (TRIG), Colesterol Total (CHOL), HDL, LDL e
Ácidos Graxos Livres (FFA)

ISIS Nº	Dose µmol/kg	TRIG (mg/dL)	CHOL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	FFA (mg/dL)
Salina	N/A	167	107	81,8	11,0	1,76
147764	2,4	167	107	81,3	10,3	1,29

ISIS Nº	Dose µmol/kg	TRIG (mg/dL)	CHOL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	FFA (mg/dL)
372938	2,4	153	104	79,0	10,3	1,28
372938	1,2	136	101	77,8	9,5	1,70
372938	0,6	184	110	83,3	10,8	1,66
372938	0,3	138	109	84,3	11,0	1,53
372938	0,15	151	106	82,8	10,8	1,57
387462	2,4	49	14	9,0	1,5	0,74
387462	1,2	71	23	16,5	2,0	0,76
387462	0,6	150	55	39,3	3,7	1,43
387462	0,3	136	92	72,8	7,5	1,14
387462	0,15	163	104	81,5	9,3	1,47

Tabela 29: % do Nível de RNAm ApoB (relativa a controle de salina)

ISIS Nº	2,4 µmol/kg	1,2 µmol/kg	0,6 µmol/kg	0,3 µmol/kg	0,15 µmol/kg
147764	57,7	ND	ND	ND	ND
372938	77,0	90,0	87,3	92,6	93,1
387462	1,5	8,5	27,4	58,9	75,8

Tratamento com ISIS 387462 resultou em uma redução significativa e dose-dependente em triglicerídeos, colesterol total, HDL, LDL e ácidos graxos livres. De acordo com estes achados fenotípicos, tratamento com ISIS 387462 também levou a uma redução dose-dependente nos níveis de RNAm ApoB (Tabela 29) e de proteína (não mostrado) no plasma de camundongo. Para determinar se o aumento observado na eficiência com o gápmero metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA é devido a um aumento no acúmulo de oligonucleotídeos, foram determinadas a concentração de oligonucleotídeos total e extensão total no fígado e no rim.

Tabela 30: Extensão Total e Concentração Tecidual Total de Composto Antisentido (µM) Relativa ao Nível de RNAm ApoB (% de controle de salina)

ISIS Nº	Dose µmol/kg	Extensão Total do Rim	Extensão Total do Fígado	Rim Total	Fígado Total	RNAm ApoB
147764	2,4	28,6	22,9	33,5	31,3	58

ISIS Nº	Dose µmol/kg	Extensão Total do Rim	Extensão Total do Fígado	Rim Total	Fígado Total	RNAm ApoB
372938	2,4	32,0	5,49	34,0	7,76	77
387462	2,4	37,2	5,69	38,9	7,31	1,5
387462	1,2	29,8	3,71	31,3	4,91	8,5
387462	0,6	18,9	1,97	20,0	2,57	27
387462	0,3	9,11	0,73	9,49	0,78	59
387462	0,15	6,97	0,19	7,43	0,24	76

Os níveis do gápmero 2-10-2 metilenoóxi (4'-CH2-O-2') BNA foram similares aos gápmeros 5-10-5 e 2-10-2 MOE no rim, mas significativamente reduzidos no fígado. A EC_{50} para ISIS 387462 no fígado foi determinada comparando a concentração de oligonucleotídeos no fígado para inibição de RNAm ApoB. A EC_{50} aproximada para ISIS 387462 é 1 µM. Em contraste, um composto de gápmero 5-10-5 MOE eficaz tipicamente tem uma EC_{50} de aproximadamente 15 µM no fígado.

Tomados juntos, estes resultados demonstram que o gápmero curto ApoB tendo metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') nas asas é um potente inibidor da expressão de RNAm-alvo e pode reduzir de modo eficaz os triglicerídeos, o colesterol e ácidos graxos livres. A potência do composto anti-sentido curto não parece ser um resultado de aumento da acumulação tecidual uma vez que níveis similares do composto foram observados no rim e níveis reduzidos foram encontrados no fígado, em relação ao gápmero 5-10-5 MOE. Além disso, o gápmero metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA apresentou poucos ou nenhum efeitos colaterais adversos.

Exemplo 4: Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para um ácido nucléico GCGR e tendo Modificações 2'-MOE

Camundongos machos C57/BL6 de oito semanas de idade (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) foram administrados uma única dose de oligonucleotídeo GCGR por injeção intraperitoneal a uma concentração de 6,25, 12,5, 25 ou 50 mg. Cada grupo de dose consistiu em quatro animais. São apresentadas na Tabela 31 as seqüências, motivos e conjugados dos compostos anti-sentido GCGR usados neste estudo. Resíduos em negri-

to indicam porções 2'-O-metoxietila (2'-MOE). Todos os compostos compreendem ligações internucleosídeos fosforotioato em toda parte e cada citosina é substituída com 5-metilcitosina. ISIS 386626, ISIS 386627 e ISIS 386628 adicionalmente compreendem um grupo C_{16} conjugado fixado à posição 2'-O do açúcar através de uma ligação diamida (2'-$OCH_2C(=O)N(H)(CH_2)_4N(H)C(=O)$-$(CH_2)_{15}CH_3$). Compostos anti-sentido GCGR têm por alvo seqüências GCGR publicadas, incluindo Genbank® Nº de Acesso BC031885.1 (SEQ ID NO: 7).

Tabela 31: Compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR

ISIS Nº	SEQ ID Alvo NO	Sítio Alvo 5'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	Conjugado	SEQ ID NO
148364	7	393	TG-CACTTTGTGG-TACCAAGG	5-10-5 MOE	Nenhum	1562
386626	7	1768	G_{C16}CTTCTCCA TCATA	2-10-2 MOE	C16	1563
386627	7	1244	G_{C16}GGCATGCT CGTCA	2-10-2 MOE	C16	653
386593	7	1244	GGG-CATGCTCGTCA	2-10-2 MOE	None	649
386628	7	1680	T_{C16}GTCTTGCT GCTTT	2-10-2 MOE	C16	1564
386594	7	1680	TGTCTTGCTGC TTT	2-10-2 MOE	Nenhum,	1565

Os camundongos foram sacrificados 48 horas depois de injeção para determinar os níveis de transaminase sérica (Tabela 32); peso do fígado, de tecido adiposo branco (WAT), do baço e do rim (Tabela 33); os níveis de colesterol, triglicerídeo e glicose (Tabela 34); os níveis de RNAm GCGR (Tabelas 35-41); e a extensão total e a concentração de oligonucleotídeos total no fígado e no rim (Tabela 42). Desfechos foram avaliados usando métodos descritos aqui e de conhecimento geral daqueles versados na técnica. São incluídos dados de uma sangria pré-tratamento (Pré-Sangria) e sangria pós-tratamento (Pós-Sangria).

Tabela 32: Níveis de ALT e AST (IU/L)

ISIS Nº	Dose (mg/kg)	ALT Pré-Sangria	ALT Pós-Sangria	AST Pré-Sangria	AST Pós-Sangria
Salina	N/A	36	51	55	85
148364	50	24	40	40	115
148364	25	26	35	42	87
148364	12,5	23	32	44	69
148364	6,25	28	34	47	76
386626	50	28	40	48	120
386626	25	30	36	44	92
386626	12,5	28	34	44	90
386626	6,25	26	42	46	69
386627	50	27	457	42	451
386627	25	29	97	45	142
386627	12,5	29	62	46	81
386627	6,25	23	87	38	96
386593	50	23	33	46	58
386593	25	25	32	41	95
386593	12,5	26	33	43	74
386593	6,25	28	31	43	53
386628	50	28	68	44	76
386628	25	24	32	40	57
386628	12,5	28	35	42	75
386628	6,25	22	29	40	59
386594	50	29	34	46	92
386594	25	27	31	47	82
386594	12,5	28	33	45	74
386594	6,25	23	48	42	67

Tabela 33: Pesos dos Órgãos (% de controle de salina)

ISIS Nº	Dose (mg/kg)	Fígado	WAT	Rim	Baço
Salina	N/A	100	100	100	100

ISIS Nº	Dose (mg/kg)	Fígado	WAT	Rim	Baço
148364	50	103	80	108	123
148364	25	103	75	112	115
148364	12,5	100	84	108	96
148364	6,25	101	89	104	113
386626	50	112	77	104	130
386626	25	109	97	103	120
386626	12,5	96	73	97	114
386626	6,25	100	90	100	95
386627	50	90	113	102	165
386627	25	99	87	99	143
386627	12,5	109	93	102	136
386627	6,25	103	96	102	131
386593	50	96	98	102	118
386593	25	83	94	100	104
386593	12,5	99	82	101	129
386593	6,25	96	77	98	144
386628	50	104	100	99	126
386628	25	102	97	109	113
386628	12,5	101	111	99	114
386628	6,25	98	106	102	151
386594	50	90	80	99	131
386594	25	93	76	99	128
386594	12,5	94	98	100	113
386594	6,25	102	85	101	119

No total, os compostos anti-sentido GCGR apresentaram poucos a nenhum efeitos colaterais adversos.

Tabela 34: Níveis de Triglicerídeos (TRIG), Colesterol (CHOL) e Glicose (IU/L)

ISIS Nº	Dose (mg/kg)	TRIG Pré-Sangria	TRIG Pós-Sangria	CHOL Pré-Sangria	CHOL Pós-Sangria	Glicose Pré-Sangria	Glicose Pós-Sangria
Salina	N/A	132	181	91	96	208	285
148364	50	110	177	81	94	207	228
148364	25	115	200	83	96	219	239
148364	12,5	106	179	85	89	198	256
148364	6,25	86	162	86	89	226	215
386626	50	87	163	79	57	239	179
386626	25	100	187	87	72	235	186
386626	12,5	100	148	82	76	232	185
386626	6,25	86	162	85	90	222	221
386627	50	106	120	83	126	227	150
386627	25	101	148	90	115	218	203
386627	12,5	99	203	86	98	237	219
386627	6,25	111	165	88	104	238	228
386593	50	130	128	100	95	244	213
386593	25	119	135	83	77	206	208
386593	12,5	122	128	83	79	222	233
386593	6,25	120	138	84	78	214	219
386628	50	102	98	88	95	209	232
386628	25	102	129	84	85	210	223
386628	12,5	90	123	90	94	231	240
386628	6,25	117	121	83	85	228	229
386594	50	93	99	84	85	203	274
386594	25	106	94	90	86	219	272
386594	12,5	118	133	85	95	200	292
386594	6,25	112	146	78	94	222	275

Gápmeros GCGR 2-10-2 MOE apresentaram uma tendência para reduzir os níveis de triglicerídeos pós-sangria, em relação ao gápmero 5-10-5 MOE, com ISIS 386628 e ISIS 386594 tendo o maior efeito dose-

dependente. Os níveis de glicose também foram reduzidos em uma maneira dose-dependente depois de tratamento com ISIS 386626 e ISIS 386627. Tratamento com ISIS 386628, ISIS 386593 e ISIS 386594 também levou geralmente a uma redução nos níveis de glicose pós-sangria. Os níveis de colesterol não pareceram diferir significativamente entre os grupos de tratamento.

Para determinar se as alterações fenotípicas mostradas acima se correlacionam com uma redução no RNAm GCGR, animais tratados foram avaliados para os níveis de RNAm-alvo no fígado por PCR em tempo real de acordo com métodos descritos aqui. As Tabelas 35 a 41 apresentam resultados de comparações diretas dos compostos anti-sentido tendo por alvo ácido nucléico GCGR para seu efeito sobre expressão-alvo. Resultados são expressados como percentagem de controle de salina.

Tabela 35: Níveis de RNAm GCGR depois de tratamento com ISIS 148364 e ISIS 386626

ISIS Nº	50 mg/kg	25 mg/kg	12,5 mg/kg	6,25 mg/kg
148364	36	79	87	62
386626	0	8	3	7

Tabela 36: Níveis de RNAm GCGR depois de tratamento com ISIS 148364 e ISIS 386627

ISIS Nº	50 mg/kg	25 mg/kg	12,5 mg/kg	6,25 mg/kg
148364	63	87	105	86
386627	3	30	57	74

Tabela 37: Níveis de RNAm GCGR depois de tratamento com ISIS 148364 e ISIS 386593

ISIS Nº	50 mg/kg	25 mg/kg	12,5 mg/kg	6,25 mg/kg
148364	56	74	105	86
386593	9	38	74	90

Tabela 38: Níveis de RNAm GCGR depois de tratamento com ISIS 148364 e ISIS 386628

ISIS Nº	50 mg/kg	25 mg/kg	12,5 mg/kg	6,25 mg/kg
148364	42	77	98	101
386628	2	18	53	77

Tabela 39: Níveis de RNAm GCGR depois de tratamento com ISIS 148364 e ISIS 386594

ISIS Nº	50 mg/kg	25 mg/kg	12,5 mg/kg	6,25 mg/kg
148364	59	98	102	96
386594	25	47	50	96

Tabela 40: Níveis de RNAm GCGR depois de tratamento com ISIS 386627 e ISIS 386593

ISIS Nº	50 mg/kg	25 mg/kg	12,5 mg/kg	6,25 mg/kg
386627	5	40	58	42
386593	10	29	34	71

Tabela 41: Níveis de RNAm GCGR depois de tratamento com ISIS 386628 e ISIS 386594

ISIS Nº	50 mg/kg	25 mg/kg	12,5 mg/kg	6,25 mg/kg
386628	4	13	38	97
386594	19	50	56	99

Tratamento com os gápmeros 2-10-2 MOE levou a uma redução dose-dependente significativa na expressão de RNAm GCGR. ISIS 386626 apresentou a maior redução no RNAm-alvo. Para determinar se o aumento observado na eficiência com os compostos anti-sentido curtos é devido a um aumento no acúmulo de composto anti-sentido, foram determinadas a extensão total e a concentração de composto anti-sentido total no fígado e no rim.

Tabela 42: Concentrações de Compostos Anti-sentidos Totais e Extensão Total no Fígado e no Rim (μg/g)

ISIS Nº	Rim Total	Fígado Total	Extensão Total do Rim	Extensão Total do Fígado
148364	90	54	58	46
386626	757	274	355	125
386593	91	12	77	12
386628	496	286	305	202

Os resultados mostrados na Tabela 42 demonstram que compostos anti-sentido curtos compreendendo um conjugado C_{16} apresentam um aumento significativo no acúmulo de composto anti-sentido tanto no fígado quanto no rim. No entanto, ISIS 386593, o qual foi eficaz para reduzir os níveis de RNAm-alvo, triglicerídeos e glicose, acumula para um nível similar ao gápmero 5-10-5 MOE no fígado e para um nível menor no rim. Estes resultados sugerem que apesar de conjugação com C_{16} poder aumentar a concentração de composto anti-sentido no fígado e no rim, não é responsável inteiramente pela eficácia dos compostos anti-sentido curtos.

Tomados juntos, estes resultados demonstram que compostos anti-sentido curtos GCGR são capazes de inibir significativamente a expressão de RNAm-alvo ao mesmo tempo que também reduzindo os níveis de triglicerídeos e glicose. Além disso, com a exceção de ISIS 386627, os gápmeros MOE curtos apresentam poucos ou nenhum efeitos tóxicos.

Exemplo 5: Compostos anti-sentido curtos tendo por alvo a um ácido nucléico GCGR e tendo modificações 2'-MOE e Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA

Camundongos machos C57/BL6 de oito semanas de idade (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) foram administrados uma única dose de composto anti-sentido GCGR por injeção intraperitoneal (i.p.) a uma concentração de 10, 3,2, 1, e 0,32 μmol.kg. Cada grupo de dose consistiu em quatro animais. São mostrados na Tabela 43 as seqüências, motivos e conjugados dos compostos anti-sentido GCGR usado neste estudo. Resíduos em negrito indicam modificações 2'-O-metoxietila (2'-MOE) e os resíduos em itálico indicam modificações metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA. Todos os com-

postos anti-sentido compreendem ligações internucleosídeos fosforotioato em toda parte e cada citosina é substituída com 5-metilcitosina. Compostos anti-sentido têm por alvo ácidos nucléicos GCGR publicados, incluindo Genbank Nº de Acesso BC031885.1 (SEQ ID NO: 7).

Tabela 43: Compostos Anti-sentido dirigidos para um ácido nucléico GCGR

ISIS Nº	SEQ ID Alvo Nº	Sítio Alvo 5'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
148364	7	393	TGCACTTTGTGG-TACCAAGG	5-10-5 MOE	1562
396144	7	1768	GCTTCTCCATCA-TA	2-10-2 MOE	1566
396148	7	1768	*GC*TTCTCCATCA-*TA*	2-10-2 Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA	1567
396145	7	1765	ATGGCTTCTC-CATCATATCC	5-10-5 MOE	1568
396146	7	1244	GGG-CATGCTCGTCA	2-10-2 MOE	650
396149	7	1244	*GG*G-CATGCTCGT*CA*	2-10-2 Metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA	652
396147	7	1241	CTTGGG-CATGCTCGT-CAGTC	5-10-5 MOE	1569

Para determinar se as alterações fenotípicas mostradas acima se correlacionaram com uma redução no RNAm GCGR, animais tratados foram avaliados para níveis de RNAm-alvo no fígado por TA, PCR em tempo real de acordo com métodos descritos aqui. A Tabela 44 mostra resultados de comparações diretas dos compostos anti-sentido tendo por alvo ácido nucléico GCGR para seu efeito sobre a expressão-alvo. Os resultados são expressados como percentagem de controle de salina.

Tabela 44: Níveis de RNAm GCGR

ISIS Nº	0,32 µmol/kg	1 µmol/kg	3,2 µmol/kg	10 µmol/kg
148364	105	106	73	38

ISIS Nº	0,32 µmol/kg	1 µmol/kg	3,2 µmol/kg	10 µmol/kg
396144	122	117	40	35
396148	20	6	2	1
396145	nd	Nd	33	8
396146	98	135	95	35
396149	91	41	30	7
396147	nd	Nd	68	28

Conforme mostrado na Tabela 44, cada composto anti-sentido curto tendo modificações metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA demonstrou uma redução dose-dependente nos níveis de RNAm GCGR. Além disso, os compostos anti-sentido curtos foram mais eficazes na redução-alvo do que o gápmero 5-10-5 MOE. Cada composto anti-sentido curto compreendendo metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA nas asas resultou em uma redução significativa na proteína GCGR em relação tanto a tratamento com controle de salina quanto com ISIS 148364. Em seguida, concentrações de ED_{50} estimadas para cada anti-sentido foram calculadas usando Graphpad Prism; ED_{50} é a dose na qual é observado 50% da redução de RNAm. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 45.

Tabela 45: Concentração da ED_{50} Estimada

Motivo de Gápmero	ISIS Nº	ED_{50} (µmol/kg)	ED_{50} (mg/kg)
5-10-5 MOE	148364	7	50,6
2-10-2 MOE	396144	4	18,1
2-10-2 metilenoóxi BNA	396148	0,1	0,4
5-10-5 MOE	396145	2,1	9,3
2-10-2 MOE	396146	8,3	40
2-10-2 metilenoóxi BNA	396149	1,1	5
5-10-5 MOE	396147	5,2	37,5

Exemplo 6: Compostos Anti-sentido Curtos tendo por alvo um ácido nucléico PTEN e tendo Modificações metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA

Camundongos machos Balb/c de seis semanas de idade (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) foram administrados uma única injeção i.p. de PTEN composto anti-sentido em uma dose de 8 µmol/kg. Cada grupo de

dose consistiu em quatro animais. São mostrados na Tabela 46 as seqüências e motivos dos compostos anti-sentido PTEN usados neste estudo. Resíduos em negrito indicam porções 2'-O-metoxietila (2'-MOE) e resíduos em itálico indicam nucleotídeos Metilenoóxi BNA. Cada composto anti-sentido compreende ligações fosforotioato em toda parte. Além disso, os resíduos citosina no gap de ISIS 384073 e nas asas de ISIS 392056, ISIS 392057, ISIS 392061 e ISIS 392063 são substituídos com 5-metilcitosinas. Compostos anti-sentido têm por alvo ácidos nucléicos PTEN publicados, incluindo Genbank Nº de Acesso U92437.1 (SEQ ID NO: 13).

Tabela 46: Compostos Anti-sentido dirigidos para um ácido nucléico PTEN

ISIS Nº	SEQ ID Alvo Nº	Sítio Alvo 5'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
141923	Controle	N/A	CCTTCCCTGA-AGGTTCCTCC	5-10-5 MOE	1570
116847	29	2011	TCAAATCCA-GAGGCTAGCAG	5-10-5 MOE	1571
384073	29	2013	*AA*ATCCA-GAGGCT*AGC*	3-10-3 metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA	1428
391172	29	2013	*AA*ATCCA-GAGGC*TAG*	2-10-3 metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA	1429
392056	29	140	*AG*CTGCAGC-CAT*GA*	2-10-2 metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA	1263
392057	29	807	*GG*TCCAGGGC-CA*AG*	2-10-2 metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA	1162
392061	29	2014	*AA*TCCAGAGGC-T*AG*	2-10-2 metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA	1431

ISIS Nº	SEQ ID Alvo Nº	Sítio Alvo 5'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
392063	29	3099	*AG*GCCAGTGC-TA*AG*	2-10-2 metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA	1226

Os camundongos foram sacrificados 72 horas depois de injeção para determinar os níveis séricos de transaminase (Tabela 47); pesos do fígado e do baço (Tabela 47); e os níveis de RNAm PTEN no fígado, rim e gordura (Tabela 48), de acordo com procedimentos descritos aqui e de conhecimento geral de uma pessoa versada na técnica.

Tabela 47: Níveis de Transaminase e Pesos dos Órgãos

ISIS Nº	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Peso do Fígado % de Salina	Peso do Baço % de Salina
Saline	98,5	37,5	100	100
141923	89,5	34,8	101	108
116847	59,8	29,5	109	108
384073	57,8	29,3	115	111
391172	48,5	32,8	120	112
392056	516	892	125	167
392057	63,8	34,5	125	101
392061	189	42,0	123	111
392063	67,3	21,8	127	134

No total, os compostos anti-sentido curtos com modificações metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA apresentaram poucos a nenhum efeitos adversos. Além disso, o peso corporal total não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento.

Tabela 48: % dos níveis de RNAm PTEN em Fígado, Rim e Gordura

ISIS Nº	Fígado	Rim	Gordura
Salina	100	100	100
141923	102	133	118
116847	37	96	85
384073	24	74	77
391172	18	63	101

ISIS Nº	Fígado	Rim	Gordura
392056	27	88	74
392057	33	79	96
392061	24	61	85
392063	6,5	52	72

Conforme mostrado na Tabela 48, cada composto anti-sentido dirigido para um ácido nucléico PTEN levou a uma redução significativa nos níveis de RNAm-alvo no fígado comparados com animais tratados com salina e tratados com controle. Os compostos anti-sentido tiveram vários efeitos sobre os níveis de RNAm-alvo no rim e em gordura.

Exemplo 7: Compostos Anti-sentido Curtos tendo por alvo um ácido nucléico PTEN e tendo Modificações de BNA

Camundongos machos Balb/c de seis semanas de idade (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) foram administrados uma única injeção intraperitoneal (i.p.) de composto anti-sentido dirigido para um ácido nucléico PTEN em uma dose de 8, 4, 2 ou 1 μmol/kg. Cada grupo de dose consistiu em quatro animais. São mostrados na Tabela 49 a seqüência, química de asa e motivo de cada composto anti-sentido usado neste estudo. Resíduos em negrito indicam nucleotídeos modificados 2'-MOE, letras em itálico indicam modificações metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA. Todos os compostos anti-sentido compreendem ligações fosforotioato em cada posição. Cada citosina de ISIS 116847 e os resíduos citosina nas asas metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA de ISIS 392063 são substituídos com 5-metilcitosinas, com os resíduos timidina nas asas metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA de ISIS 392745 sendo substituídos com 5-metila timidinas. Compostos anti-sentido têm por alvo ácidos nucléicos PTEN publicados, incluindo Genbank Nº de Acesso U92437.1 (SEQ ID NO: 13).

Tabela 49: Compostos Anti-sentido Dirigidos para um Ácido Nucléico PTEN

ISIS Nº	SEQ ID Alvo Nº	Sítio Alvo	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
116847	13	2011	TCAAATCCA-GAGGCTAGCAG	5-10-5 MOE	1571

ISIS Nº	SEQ ID Alvo Nº	Sítio Alvo	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
392063	13	3099	*CT*TAG-CACTGGC*CT*	2-10-2 Metilenoóxi BNA	1226
392745	13	3099	*CT*TAG-CACTGGC*CT*	2-10-2 metilenoóxi BNA	1226

Os camundongos foram sacrificados 72 horas depois de injeção para determinar os níveis séricos de transaminase (Tabela 50); os pesos do fígado, rim e baço (Tabela 50); os níveis de RNAm PTEN no fígado (Tabela 51); e a concentração de oligonucleotídeos da ED_{50} estimada (Tabela 52). Estes desfechos foram medidos usando métodos descritos aqui e de conhecimento geral daqueles versados na técnica.

Tabela 50: Níveis de AST, ALT e Bilirrubina e Pesos dos Órgãos

ISIS Nº	Dose µmol/kg	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Bilirrubina (mg/dL)	Peso do Fígado % de Salina	Peso do Rim % de Salina	Peso do Baço % de Salina
Salina	N/A	64,0	31,8	0,15	100	100	100
116847	8	73,0	32,0	0,1	114	92	106
392063	8	50,3	17,3	0,1	115	98	115
392063	4	100,8	31,3	0,15	122	94	116
392063	2	60,5	32,8	0,1	112	99	106
392063	1	57,5	29,3	0,1	104	95	107
392745	8	75,5	23,5	0,13	125	99	100
392745	4	77,0	29,3	0,13	121	100	96
392745	2	69,0	32,0	0,13	110	98	103
392745	1	52,0	27,3	0,1	109	97	104

No total, os compostos anti-sentido PTEN não apresentaram sinais significativos de toxicidade. Os pesos do rim, fígado e baço estavam todos dentro de faixas normais. O peso corporal total não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento.

Tabela 51: % dos níveis de RNAm PTEN em Fígado (relativo a controle de salina)

ISIS Nº	8 µmol/kg	4 µmol/kg	2 µmol/kg	1 µmol/kg
116847	36	ND	ND	ND
392063	7,4	16	32	60
392745	5,2	11	31	60

Conforme mostrado na Tabela 51, cada composto anti-sentido curto tendo modificações metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA demonstrou uma redução dose-dependente nos níveis de RNAm PTEN. Além disso, os compostos anti-sentido curtos foram mais eficazes na redução-alvo do que o gápmero 5-10-5 MOE. Os níveis de proteína PTEN no fígado também foram determinados depois de administração de cada composto anti-sentido em uma dose de 8 µmol/kg. Cada composto anti-sentido curto compreendendo metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA nas asas resultou em uma redução significativa na proteína PTEN em relação tanto a controle de salina quanto tratamento com ISIS 116847. Em seguida, concentrações de ED_{50} estimadas para cada uma oligonucleotídeo foram calculadas usando Graphpad Prism. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 52.

Tabela 52: Concentração de ED_{50} Estimada

Química de asa	ISIS Nº	ED_{50} (µmol/kg)	ED_{50} (mg/kg)
MOE (com 5-MeC)	116847	6,3	45,2
metilenoóxi BNA (com 5-MeC)	392063	1,3	5,8
metilenoóxi BNA	392745	1,2	5,6

Para investigar adicionalmente diferentes tipos de compostos de ácidos nucléicos bicíclicos, uma série adicional de compostos anti-sentido curtos tendo por alvo um ácido nucléico PTEN foi designada e testada. Camundongos machos Balb/c de seis semanas de idade (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) foram administrados uma única injeção intraperitoneal (i.p.) de composto anti-sentido em uma dose de 8, 4, 2 ou 1 µmol/kg. Cada grupo de dose consistiu em quatro animais. São mostrados na Tabela 53 a seqüência, química de asa e motivo de cada composto anti-sentido usado nes-

te estudo. Todos os compostos anti-sentido compreendem ligações fosforotioato em cada posição. Os resíduos citosina nas asas metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA de ISIS 392063 são substituídos com 5-metilcitosinas. O composto anti-sentido tem por alvo ácidos nucléicos PTEN publicados, incluindo Genbank Nº de Acesso U92437.1 (SEQ ID NO: 13).

Tabela 53: Compostos Anti-sentido tendo por alvo um Ácido Nucléico PTEN

ISIS Nº	SEQ ID Alvo Nº	Sítio Alvo 5'	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
392063	29	3099	*CT*TAG-CACTGGC*CT*	2-10-2 Metilenoóxi BNA	1226
396564	29	3099	CTTAG-CACTGGCCT	2-10-2 Oxiamino (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA	1226
396006	29	3099	CTTAG-CACTGGCCT	2-10-2 α-L- Metilenoóxi BNA	1226

Os camundongos foram sacrificados 72 horas depois de injeção para determinar os níveis séricos de transaminase (Tabela 54); os pesos do fígado e do baço (Tabela 54); e os níveis de RNAm PTEN no fígado (Tabela 55), de acordo com métodos descritos aqui e de conhecimento geral daqueles versados técnica.

Tabela 54: Níveis de AST e ALT e Pesos dos Órgãos

ISIS Nº	Dose µmol/kg	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Peso do Fígado	Peso do Baço
Saline	N/A	71	33	100	100
392063	8	97	38	118	103
392063	4	179	36	115	107
392063	2	67	32	109	116
392063	1	68	27	102	105
396564	8	67	25	100	104
396564	4	96	30	102	106

ISIS Nº	Dose µmol/kg	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Peso do Fígado	Peso do Baço
396564	2	68	27	100	119
396564	1	79	39	97	109
396006	8	56	28	110	104
396006	2	139	36	97	105

Tabela 55: % dos níveis de RNAm PTEN no Fígado (relativo a controle de salina)

ISIS Nº	8 µmol/kg	4 µmol/kg	2 µmol/kg	1 µmol/kg
392063	6,9	18	39	71
396564	86	97	100	96
396006	6,5	ND	ND	70

Conforme mostrado acima, compostos anti-sentido curtos tendo modificações α-L-metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA levaram a uma redução dose-dependente nos níveis de RNAm-alvo. Tratamento com o composto anti-sentido curto tendo modificações oxiamino BNA levou a uma redução modesta na expressão-alvo.

Exemplo 8. Estudo de Resposta de Dose de Administração de Dose Única com Compostos Anti-sentido Curtos Tendo por alvo Ácidos Nucléicos ApoB e PTEN

Camundongos machos Balb/c de seis semanas de idade (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) foram administrados uma única injeção intraperitoneal (i.p.) de composto anti-sentido em uma dose de 8, 4, 2 ou 1 µmol/kg. Cada grupo de dose consistiu em quatro animais. São mostrados na Tabela 56 a seqüência, química de asa e motivo de cada composto anti-sentido usado neste estudo. Resíduos em itálico indicam modificações metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA, resíduos sublinhados indicam modificações *N*-metila-oxiamino (4'-CH_2-N(CH_3)-O-2') BNA, e resíduos envolvidos por caixa indicam modificações α-L-metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA. Todos os compostos anti-sentido compreendem ligações fosforotioato em cada posição. Cada citosina de ISIS 116847 e os resíduos citosina nas asas metilenoóxi (4'-CH_2-

O-2') BNA de ISIS 392063 são substituídos com 5-metilcitosinas, ao passo que resíduos timidina nas asas metilenoóxi (4'-CH_2-O-2') BNA de ISIS 392745 são substituídos com 5-metila timidinas. Compostos anti-sentido PTEN têm por alvo ácido nucléico PTEN publicado, incluindo Genbank Nº de Acesso U92437.1 (SEQ ID NO: 13). Compostos anti-sentido ApoB têm por alvo ácido nucléico ApoB publicado, incluindo Genbank Nº de Acesso XM_137955.5 (SEQ ID NO: 2).

Tabela 56: Compostos Anti-sentido Curtos Dirigidos para Ácidos Nucléicos ApoB e PTEN

ISIS Nº	Alvo	Seq ID Alvo	Sítio Alvo 5'	SEQÜÊNCIA	Gápmero	SEQ ID NO
387462	ApoB	19	8235	*GG*TACATGGAAG*TC*	2-10-2 Metilenoóxi BNA	193
392063	PTEN	29	3099	*CT*TAGCACTGGC*CT*	2-10-2 Metilenoóxi BNA	1226
396565	PTEN	29	3099	CUTAGCACTGGCCU	2-10-2 N-Me-oxiamino BNA	1226
396006	PTEN	29	3099	CUTAGCACTGGCCU	2-10-2 α-L-metilenoóxi BNA	1226

Tabela 57: % de Redução de RNAm ApoB e PTEN (relativa a controle de salina)

ISIS Nº	Dose (µmol/kg)	% de Redução de RNAm ApoB (em relação a salina)	% de Redução de RNAm PTEN (em relação a salina)
387462	8	0,62	92,8
	4	6,55	103
	2	18,6	105
	1	42,0	98,0
392063	8	126	6,79
	4	111	18,1

ISIS Nº	Dose (µmol/kg)	% de Redução de RNAm ApoB (em relação a salina)	% de Redução de RNAm PTEN (em relação a salina)
	2	112	42,4
	1	114	62,3
396565	8	116	23,8
	4	1,04	46,6
	2	94,4	76,1
	1	115	89,5
396006	8	94,3	62,9
	4	101	18,2
	2	79,7	52,4
	1	111	82,4

Conforme mostrado na Tabela 57, cada composto anti-sentido curto tendo modificações Metilenoóxi BNA demonstrara uma redução dose-dependente nos níveis de RNAm-alvo. Notavelmente, o composto anti-sentido curto com asas N-metila-oxiamino BNA (ISIS 396565) também demonstrou redução dose-dependente na expressão de PTEN similar tanto aos compostos anti-sentido curtos β-D-metilenoóxi BNA quanto α-L-metilenoóxi BNA. Em seguida, as concentrações de ED_{50} estimadas para cada um anti-sentido foram calculadas usando Graphpad Prism. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 58.

Tabela 58: Concentrações da ED_{50} Estimada

Química de Asa	ISIS Nº	ED_{50} (µmol/kg)	ED_{50} (mg/kg)
Metilenoóxi BNA	387462	0,8	3,9
Metilenoóxi BNA	392063	1,5	7
N-Me-oxiamino BNA	396565	3,8	17,4
α-L-metilenoóxi BNA	396006	2,1	9,3

EXEMPLO 9: Administração de um Composto Anti-sentido Precursor e de Espinha Dorsal Mista Precursor Tendo por Alvo RNAm SGLT-2.

ISIS 257016 foi administrado a camundongos *db/db* (Charles

River Laboratories, Wilmington, MA) intraperitonealmente em uma dose de 1, 7,5, 14 ou 17 mg/kg duas vezes por semana. Grupos controle incluíram um grupo recebendo salina no mesmo esquema de dosagem e um grupo recebendo ISIS 145733. ISIS 257016 e ISIS 145733 compreendem ambos a seqüência GAAGTAGCCACCAACTGTGC (SEQ ID NO: 1572) compreendendo adicionalmente uma região de "gap" central consistindo em dez 2'-desoxinucleotídeos, a qual é flanqueada sobre ambos os lados (direções 5' e 3') por "asas" de cinco nucleotídeos. As asas são compostas de 2'-metoxietila (2'-MOE) nucleotídeos. Todos os resíduos citidina são 5-metilcitidinas. As ligações internucleosídeos (espinha dorsal) são fosforotioato (P=S) em todo o oligonucleotídeo para ISIS 145733; no entanto, ISIS 257016 tem uma espinha dorsal mista. As ligações internucleosídeos para ISIS 257016 são fosfodiéster (P=O) nas asas e fosforotioato no gap. Quarenta e oito horas depois da administração da última dose os camundongos foram sacrificados e o tecido renal foi analisado para os níveis de RNAm SGLT-2. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 59.

Tabela 59: Inibição anti-sentido da expressão de RNAm SGLT2 in vivo por gápmeros 5-10-5 MOE

	% de alteração na expressão de SGLT2 em relação a salina	
Dose de oligonucleotídeo nmol/kg	ISIS 145733	ISIS 257016
17	-37.5	-76
14	-31,25	-74
7,5	-12,5	-62,5
1	+3	-44

Tanto ISIS 257016 quanto ISIS 145733 reduziram acentuadamente os níveis de SGLT-2 comparados com controle de salina. (níveis de RNAm determinados usando TA, PCR em tempo real conforme descrito acima) No entanto, foi mostrado que ISIS 257016 é cerca de 20 a 50 vezes mais potente para reduzir o RNAm SGLT-2 comparado com ISIS 145733. Uma redução associada nos níveis de glicose plasmática foi vista para os grupos de tratamento (661 ± 14 para o grupo de salina comparado com 470

± 23 para o grupo recebendo ISIS 257016). O acúmulo de ISIS 257016 e ISIS 145733 no rim foi similar sobre a faixa de dose, no entanto pouco do anti-sentido 257016 de extensão total foi detectado no rim o que corrobora a teoria de que um produto da degradação é responsável pelo aumento da atividade. Além disso o início de ação depois de uma única dose de 25 mg/kg se correlacionou com um ponto de tempo onde pouco composto anti-sentido 257016 foi deixado intacto.

Estudos similares foram realizados em camundongos magros, camundongos *ob/ob* e em ratos ZDF (Charles Rivers Laboratories) usando ISIS 257016, ISIS 145733 ou salina em um mesmo esquema de dosagem similar conforme descrito acima. A seqüência do sítio de ligação para ISIS 145733 e ISIS 257016 é conservada entre camundongo e rato (vide a Tabela 60). A redução de RNAm SGLT-2 no rim foi similar à vista acima. Em um estudo utilizando ratos, em uma dose de 10 mg/kg administrada duas vezes por semana por duas semanas, foi mostrado que ISIS 145733 reduz os níveis de RNAm SGLT-2 por cerca de 40% ao passo que a redução obtida com ISIS 257016 foi maior do que 80%. ISIS 257016 reduz a expressão de SGLT2 maximamente em uma baixa dose de 12,5 mg/kg. Estudos adicionais em faixas de dosagem menores apresentam significativa redução dos níveis de RNAm SGLT2 com o composto anti-sentido de espinha dorsal misto em doses menores do que 1 mg/kg/semana.

EXEMPLO 10: Administração de um Composto Precursor e Composto Anti-sentido Curto tendo por alvo RNAm SGLT-2

Estudos farmacocinéticos indicaram que ISIS 257016 estava agindo como uma pró-droga que foi metabolizada para um farmacóforo de 12 nucleobases. Em um estudo seguinte, ratos ZDF foram dosados intraperitonealmente duas vezes por semana com 1,5 mg/kg de ou ISIS 257016 ou ISIS 370717, opu com salina em um esquema de dosagem similar. ISIS 370717 é um composto anti-sentido de 12 nucleobases dirigidos para ácido nucléico SGLT-2 compreendendo a seqüência TAGCCACCAACT (SEQ ID NO: 154) e compreendendo adicionalmente região de "gap" central consistindo em dez 2'-desoxinucleotídeos, a qual é flanqueada sobre ambos os

lados (direções 5' e 3') por de "asas" um nucleotídeo. As asas são compostas de nucleotídeos 2'-metoxietila (2'-MOE). Todos os resíduos citidina são 5-metilcitidinas. As ligações internucleosídeos (espinha dorsal) são fosforotioato (P=S) em todo o oligonucleotídeo.

Depois de cinco semanas de dosagem os animais foram sacrificados e tecido renal foi analisado para os níveis de RNAm SGLT-2. A atividade farmacológica de ISIS 257016 e ISIS 370717 foram similares, no entanto, o composto anti-sentido de 12 nucleotídeos apresentou um início de ação mais rápido. ISIS 370717 apresentou quase 80% de inibição da expressão de SGLT2 no rim no dia dois depois de uma única dose de 2,8 umoles/kg ao passo que ISIS 257016 apresentou somente cerca de 25% de inibição no dia 2 depois da mesma administração de dose única. Os dados corroboram que ISIS 257016 é uma pró-droga tendo um farmacóforo de 12 nucleotídeos.

EXEMPLO 11: Potência e Biodisponibilidade de um Composto Anti-sentido Curto

A potência aprimorada apresentada por ISIS 370717 e a biodisponibilidade oral aprimorada para estes compostos anti-sentido curtos tornam estes compostos úteis para administração oral. Ratos normais receberam ISIS 370717, ISIS 145733 ou salina a 100 mg/kg duas vezes por semana através de administração intrajejunal. Cerca de 48 horas depois da última dose, os animais foram sacrificados e tecido renal foi analisado para concentração de composto anti-sentido e níveis de RNAm SGLT-2. Houve um acúmulo significativamente maior de ISIS 370717 no tecido renal (aproximadamente 500 micro gramas por grama de tecido) comparados com os controles. Além disso, RNAm SGLT-2 foi reduzido por mais de 80% em relação aos controles.

EXEMPLO 12: Variações da Extensão de asa, Gap e Total em torno de um composto anti-sentido curto de 12 nucleotídeos

Gápmero ISIS 370717 1-10-1 MOE foi usado como um modelo para preparar seqüência relacionadas oligos com motivos variáveis. Estas variações são proporcionadas na Tabela 60. Os compostos anti-sentido fo-

ram designados para ter por alvo diferentes regiões do ácido nucléico SGLT2 de camundongo ou rato, usando seqüências publicadas (GenBank Acesso Nº U29881.1, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 1575, e GenBank Acesso Nº AJ292928.1, incorporada aqui, a este requerimento de patente, como SEQ ID NO: 1576, respectivamente).

Tabela 60: Compostos anti-sentido curtos tendo por alvo ácidos nucléicos SGLT2

ISIS Nº	Sítio Alvo 5' sobre SEQ ID NO: 1575 de camundongo	Sítio Alvo 5' sobre SEQ ID NO: 1576 de rato	Motivo de Gápmero	Seqüência (5'-3')	SEQ ID NO
257016	2680	148	5-10-5 MOE	GAAGTAGCCACCAACTGTGC	1553
370717	2684	152	1-10-1 MOE	TAGCCACCAACT	1554
386169	2684	152	2-8-2 MOE	TAGCCACCAACT	1555
386176	2685	153	1-8-1 MOE	AGCCACCAAC	1556
386196	2684	152	3-6-3 MOE	TAGCCACCAACT	1557

Os compostos anti-sentido foram analisados para seu efeito sobre os níveis de RNAm SGLT2 de camundongo. Os dados são registros colhidos de três experimentos nos quais camundongos foram dosados duas vezes por semana por três semanas com 2,5, 0,5 ou 0,1 umol/kg dos gápmeros MOE acima administrados por injeção intraperitoneal. Os camundongos foram sacrificados 48 horas depois da última administração e avaliados para os níveis de SGLT2 no rim. Os níveis de RNAm SGLT2 foram determinados por TA, PCR em tempo real conforme descrito por outros exemplos aqui, neste requerimento de patente. Os resultados de PCR foram normalizados para um controle de ISIS interno. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 61.

Tabela 61: Inibição anti-sentido de SGLT2 in vivo por gápmeros 1-10-1 e 1-10-2 MOE

	% de alteração na expressão de SGLT2 em relação a salina				
Dose de oligonucleotídeo umol/kg	ISIS 370717	ISIS 386169	ISIS 386176	ISIS 386196	ISIS 386197
2,5	-82	-85	-80	-50	-20
0,5	-70	-80	-68	-30	-15
0,1	-55	-70	-65	-35	-20

Estes resultados ilustram que todos os vários motivos testados inibem a expressão de SGLT2 *in vivo* em uma maneira dose-dependente. Foi visto que os gápmeros 1-10-1, 2-8-2 e 1-8-1 são particularmente potentes.

EXEMPLO 13: Inibição Anti-sentido de SGLT-2 de Rato por Gápmeros 1-10-1 e 1-10-2 MOE

Compostos anti-sentido de gápmero 1-10-1 e 1-10-2 MOE, proporcionados na Tabela 62, foram designados para diferentes regiões alvo do RNA SGLT2 de camundongo ou rato. Todos os compostos anti-sentido curtos na Tabela 62 são oligonucleotídeos quiméricos ("gápmeros") de ou 12 ou 13 nucleotídeos de extensão, compostos de um segmento de "gap" central consistindo em dez 2'-desoxinucleotídeos, os quais são flanqueados sobre o lado 5' por uma "aba" de um nucleosídeo e sobre o lado 3' por uma "aba" de dois ou um nucleotídeo. As asas são compostas de 2'-metoxietila (2'-MOE) nucleotídeos. As ligações internucleosídeos (espinha dorsal) são fosforotioato (P=S) em todo o oligonucleotídeo. Todos os resíduos citidina são 5-metilcitidinas.

Tabela 62: Compostos anti-sentido tendo por alvo ácido nucléico SGLT2

ISIS Nº	Sítio Alvo 5' sobre SEQ ID NO: XXX (camundongo)	Sítio Alvo 5' sobre SEQ ID NO: XXX (rato)	Motivo de Gápmero	Seqüência (5'-3')	SEQ ID NO
370717	2684	152	1-10-1 MOE	TAGCCACCA-ACT	1554
382675	2683	151	1-10-1 MOE	TAGCCACCA-ACTG	1559
379692		508	1-10-1 MOE	TGTTC-CAGCCCA	246
382676		507	1-10-2 MOE	TGTTC-CAGCCCAG	246
379699		1112	1-10-2 MOE	GGCAT-GAGCTTC	281
382677		1111	1-10-2 MOE	GGCAT-GAGCTTCA	281
382677		958	1-10-2 MOE	GGCAT-GAGCTTCA	281

Os compostos anti-sentido curtos foram analisados para seu efeito sobre os níveis de RNAm SGLT2 do rato. Os dados são registros colhidos de três experimentos nos quais Ratos Sprague-Dawley machos (170-200g) foram dosados duas vezes por semana por três semanas com 450, 150 ou 50 nmol/kg de ou um gápmero 1-10-1 ou 1-10-2 MOE administrado por injeção intraperitoneal. Os ratos foram sacrificados 48 horas depois da última administração e avaliados para níveis de RNAm SGLT2 no rim. Níveis alvo foram determinados por TA, PCR em tempo real conforme descrito por outros exemplos aqui, neste requerimento de patente. Os resultados de PCR foram normalizados para um controle de ISIS interno. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 63.

Tabela 63: Inibição anti-sentido de SGLT2 RNAm *in vivo* por gápmeros 1-10-1 e 1-10-2 MOE

	% de alteração na expressão de SGLT2 em relação a salina					
Dose de oligonucleotídeo nmol/kg	ISIS 370717 1-10-1	ISIS 382675 1-10-2	ISIS 379692 1-10-1	ISIS 382676 1-10-2	ISIS 379699 1-10-1	ISIS 382677 1-10-2
450	-70	-80	-90	-85	-83	-75
150	-70	-65	-85	-80	-75	-60
50	-55	-50	-80	-65	-60	-40

Estes resultados ilustram que tanto os gápmeros 1-10-1 quanto 1-10-2 MOE reduzem RNAm SGLT2 *in vivo* em uma maneira dose-dependente.

Ratos foram adicionalmente avaliados para peso corporal total, peso do fígado, baço e rim. Alterações significativas no peso do baço, fígado ou corporal podem indicar que um composto particular causa efeitos tóxicos. Todas as alterações estavam dentro da margem de erro do experimento. Não foram observadas alterações significativas no peso corporal durante o tratamento ou no término do estudo. Não foram observadas alterações significativas nos pesos do fígado ou baço.

Efeitos tóxicos de compostos anti-sentido curtos administrados *in vivo* também podem ser avaliados medindos os níveis de enzimas e proteínas associados com doença ou lesão do fígado ou rim. Elevações nos níveis das transaminases séricas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) são freqüentemente indicadores de doença ou lesão hepática. Bilirrubina total sérica é um indicador da função hepática e biliar, e albumina e nitrogênio uréico sangüíneo (BUN) são indicadores da função renal. Os níveis de glicose e triglicerídeos são algumas vezes alterados devido à toxicidade de um tratamento. A glicose sérica também depende em parte da atividade de SGLT2. Os níveis de ALT, AST, bilirrubina total, albumina, BUN, glicose e triglicerídeos foram medidos em ratos tratados com os compostos anti-sentido curtos. Os níveis de indicadores clínicos de rotina de lesão e doença hepática e renal estavam dentro das faixas normais e não

são significativamente alterados em relação a animais tratados com salina, demonstrando que os compostos anti-sentido curtos não afetam significativamente a função renal ou hepática. Os níveis de triglicerídeos e glicose não foram significativamente elevados em relação a animais tratados com salina.

EXEMPLO 14: Inibição Anti-sentido de SGLT2 de Camundongo e de Rato por Gápmeros 1-10-1 MOE

Compostos anti-sentido de gápmero 1-10-1 MOE designados para terem por alvo diferentes regiões de RNAm SGLT2 de camundongo são mostrados na Tabela 64.

Tabela 64: Composição de Compostos Anti-sentido tendo por alvo RNAm SGLT2

ISIS Nº	Sítio Alvo 5' sobre SEQ ID NO: XXX (camundongo)	Sítio Alvo 5' sobre SEQ ID NO: XXX (rato)	Motivo	Seqüência (5'-3')	SEQ ID NO
370717	2684	152	1-10-1 MOE	TAGCCACCA-ACT	1554
379692		508	1-10-1 MOE	TGTTCCAGCC-CA	246
379699		1112	1-10-1 MOE	GGCAT-GAGCTTC	281
379702		1525	1-10-1 MOE	GCACA-CAGCTGC	293
381408	3034**		1-10-1 MOE	TACCGAA-CACCT	1560

** indica 3 combinações inadequadas para uma seqüência alvo

Os compostos anti-sentido curtos foram analisados para seu efeito sobre os níveis de RNAm SGLT2 de camundongo. Foram colhidos dados de três experimentos nos quais Camundongos Balb/c machos de seis semanas de idade foram dosados duas vezes por semana por duas semanas com 450, 150, ou 50 nmol/kg de um dos gápmeros 1-10-1 MOE acima administrados por injeção intraperitoneal. Os camundongos foram sacrificados 48 horas depois da última administração e avaliados para os níveis de RNAm SGLT2 no rim. Os níveis alvo foram determinados por TA, PCR em

tempo real conforme descrito por outros exemplos aqui, neste requerimento de patente. Os resultados de PCR foram normalizados para um controle de ISIS interno. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 65.

Tabela 65: Inibição anti-sentido de RNAm SGLT2 *in vivo* por gápmeros 1-10-1 MOE

	% de alteração na expressão de SGLT2 em relação à salina				
Dose de oligonucleotídeo nmol/kg	ISIS 370717	ISIS 379692	ISIS 379699	ISIS 379702	ISIS 381408
450	-65	-80	-80	-75	-
150	-55	-70	-62,5	-72,5	-
50	-47,5	-52,5	-42,5	-52,5	-

Estes resultados ilustram que todos os gápmeros 1-10-1 MOE exceto, ISIS 381408, inibem a expressão de SGLT2 in vivo em uma maneira dose-dependente em camundongo. A atividade de ISIS 381408 foi mostrada em estudos com Rato (Vide a Tabela 65).

Avaliação de Gápmeros 1-10-1 em Rato

O efeito dos gápmeros 1-10-1 acima (vide a Tabela 64 acima) sobre os níveis de RNAm SGLT2 de rato. São colhidos dados de quatro experimentos nos quais ratos Sprague-Dawley machos (170-200g) foram dosados duas vezes por semana por três semanas com 250 nmol/kg administrados por injeção intraperitoneal. Os ratos foram sacrificados 48 horas depois da última administração e avaliados para níveis de RNAm SGLT2 no rim. Níveis alvo foram determinados por TA, PCR em tempo real conforme descrito por outros exemplos aqui, neste requerimento de patente. Os resultados de PCR foram normalizados para um controle ISIS interno. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 66.

Tabela 66: Inibição anti-sentido de RNAm SGLT2 *in vivo* por gápmeros 1-10-1 MOE

	% de alteração na expressão de SGLT2 em relação a salina				
Dose de oligonucleotídeo nmol/kg	ISIS 370717	ISIS 379692	ISIS 379699	ISIS 379702	ISIS 381408
250	-70	-85	-75	-25	-5

Estes resultados ilustram que todos os gápmeros 1-10-1 MOE inibem a expressão de SGLT2 em estudos de rato *in vivo*.

EXEMPLO 15: Inibição Anti-sentido da Expressão de SGLT2 de Camundongo e Rato por Gápmeros 1-10-1 e 2-8-2 MOE Adicionais

Compostos anti-sentido curtos de gápmero 1-10-1 e 2-8-2 MOE foram designados para terem por alvo diferentes regiões do RNA SGLT2 de camundongo mas têm complementaridade através das espécies. Os compostos anti-sentido curtos são mostrados na Tabela 67. Todos os compostos anti-sentido curtos na Tabela 67 são gápmeros de 12 nucleotídeos de extensão, compostos de um segmento de "gap" central consistindo em 2'-desoxinucleotídeos, os quais são flanqueados sobre ambos os lados (direções 5' e 3') por segmentos de asa tendo 2'-modificações. As asas são compostas de 2'-metoxietila (2'-MOE) nucleotídeos. As ligações internucleosídeos (espinha dorsal) são fosforotioato (P=S) em todo o oligonucleotídeo. Todos os resíduos citidina são 5-metilcitidinas.

Tabela 67: Compostos Anti-sentido Curtos tendo por alvo Ácido Nucléico SGLT2

ISIS Nº	Sítio Alvo 5' (rato)	SEQ ID Alvo (rato)	Motivo de Gápmero	Seqüência (5'-3')	SEQ ID NO
379692	508		1-10-1 MOE	TGTTC-CAGCCCA	246
388625	508		1-10-1 MOE	TGTTC-CAGCCCA	246
379699	1112		1-10-1 MOE	GGCAT-GAGCTTC	281
388626	1112		2-8-2 MOE	GGCAT-GAGCTTC	281

ISIS Nº	Sítio Alvo 5' (rato)	SEQ ID Alvo (rato)	Motivo de Gápmero	Seqüência (5'-3')	SEQ ID NO
379702	1525		2-8-2 MOE	GCACA-CAGCTGC	293
388627	1525		2-8-2 MOE	GCACA-CAGCTGC	293

Os compostos anti-sentido curtos foram analisados para seu efeito sobre os níveis de RNAm SGLT2 de camundongo *in vivo*. Foram colhidos dados de três experimentos nos quais camundongos Balb/c machos de seis semanas de idade foram dosados duas vezes por semana por três semanas com 0,5, 0,1, ou 0,02 umol/kg ou de um gápmero 1-10-1 ou de 2-8-2 MOE administrado por injeção intraperitoneal. Os camundongos foram sacrificados 48 horas depois da última administração e avaliados para os níveis de SGLT2 no rim. Níveis alvo foram determinados por TA, PCR em tempo real conforme descrito por outros exemplos aqui, neste requerimento de patente. Os resultados de PCR foram normalizados para um controle de ISIS interno. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 68.

Tabela 68: Inibição anti-sentido de RNAm SGLT2 *in vivo* por gápmeros 1-10-1 e 2-8-2 MOE

	% de alteração na expressão de SGLT2 em relação a salina					
Dose de oligonucleotídeo umol/kg	ISIS 379692 1-10-1	ISIS 388625 2-8-2	ISIS 379699 1-10-1	ISIS 388626 2-8-2	ISIS 379702 1-10-1	ISIS 388627 2-8-2
0,5	-85	-90	-75	-80	-70	-65
0,1	-75	-88	-60	-60	-65	-50
0,02	-55	-65	-30	-45	-40	-38

Estes resultados ilustram que ambos os gápmeros 1-10-1 e 2-8-2 MOE inibem a expressão de SGLT2 in vivo em uma maneira dose-dependente.

Os camundongos foram adicionalmente avaliados para peso corporal total, peso do fígado, baço e rim. Todas as alterações estavam dentro da margem de erro do experimento. Não foram observadas alterações

significativas no peso corporal durante o tratamento ou no término do estudo. Não foram observadas alterações significativas nos pesos do fígado ou baço.

Os níveis de ALT, AST, BUN, transaminases, creatinina plasmática, glicose e triglicerídeo foram medidos em camundongos tratados com os compostos anti-sentido curtos. Os níveis de indicadores clínicos de rotina de lesão e doença hepática e renal estavam dentro de faixas normais e não são significativamente alterados em relação a animais tratados com salina, demonstrando que os compostos anti-sentido curtos não afetam significativamente a função renal ou hepática. Os níveis de triglicerídeo e glicose não foram significativamente elevados em relação a animais tratados com salina.

Avaliação de Gápmero ISIS 379692 1-10-1 MOE, Gápmero ISIS 392170 1-10-1 Metilenoóxi BNA, Gápmero ISIS 388625 2-8-2 MOE e Gápmero ISIS 392173 2-8-2 Metilenoóxi BNA em Camundongos

O efeito de gápmero ISIS 379692 1-10-1 MOE e gápmero ISIS 388625 2-8-2 MOE são comparados com o efeito de Gápmero ISIS 392170 1-10-1 Metilenoóxi BNA e Gápmero ISIS 392173 2-8-2 Metilenoóxi BNA (vide a Tabela 69) sobre os níveis de RNAm SGLT2 de camundongo *in vivo*. São colhidos dados de três experimentos nos quais camundongos Balb/c machos de seis semanas de idade foram dosados duas vezes por semana por três semanas com 5, 25 e 125 nmol/kg de ou o gápmero ISIS 379692 1-10-1 MOE ou o gápmero ISIS 388625 2-8-2 MOE administrados por injeção intraperitoneal. Os camundongos foram sacrificados 48 horas depois da última administração e avaliados para os níveis de RNAm SGLT2 no rim. Níveis alvo foram determinados por TA, PCR em tempo real conforme descrito por outros exemplos aqui, neste requerimento de patente. Os resultados de PCR foram normalizados para um controle de ISIS interno. Os dados são expressados como percentagem de alteração ("+" indica um aumento, "-" indica uma redução) em relação a animais tratados coim salina e são ilustrados na Tabela 69.

Tabela 69: Inibição anti-sentido de RNAm SGLT2 *in vivo* por um gápmero 1-10-1 e um 2-8-2 MOE

Dose de oligonucleotídeo nmol/kg	ISIS 379692 1-10-1 MOE	ISIS 392170 1-10-1 Metilenoóxi BNA	ISIS 388625 2-8-2 MOE	ISIS 392173 2-8-2 Metilenoóxi BNA
125	-58	-69	-70	-75
25	-46	-54	-47	-57
5	-7	-23	-18	-44

Estes resultados ilustram que ambos os gápmero 1-10-1 e 2-8-2 MOE inibem a expressão de SGLT2 *in vivo* nas três maiores faixas de dosagem em uma maneira dose-dependente. Os resultados também ilustram que os constructos Metilenoóxi BNAsão mais potentes do que os constructos MOE. Não foram observadas alterações significativas no peso corporal durante o tratamento ou no término do estudo. Não foram observadas alterações significativas nos pesos do fígado ou baço. Os parâmetros de toxicidade incluindo níveis de ALT, AST, BUN, e creatinina estavam dentro de faixas normais e não são significativamente alterados em relação a animais tratados com salina, demonstrando que os compostos não afetam significativamente a função renal ou hepática.

Avaliação do Gápmero ISIS 379692 1-10-1 MOE e do Gápmero ISIS 388625 2-8-2 MOE em Rato

O efeito do gápmero ISIS 379692 1-10-1 MOE e do gápmero ISIS 388625 MOE 2-8-2 (vide a Tabela 70) sobre os níveis de RNAm SGLT2 de rato *in vivo*. São colhidos dados de quatro experimentos nos quais ratos Sprague-Dawley machos (170-200g) foram dosados duas vezes por semana por três semanas com 200, 50, 12,5, ou 3,125 nmols/kg de ou o gápmero ISIS 379692 1-10-1 MOE ou o gápmero ISIS 388625 2-8-2 MOE administrados por injeção intraperitoneal. Ratos foram sacrificados 48 horas depois da última administração e avaliados para os níveis de SGLT2 no rim. Níveis alvo foram determinados por TA, PCR em tempo real conforme descrito por outros exemplos aqui, neste requerimento de patente. Os resultados de PCR

foram normalizados para um controle de ISIS interno. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 70.

Tabela 70: Inibição anti-sentido de RNAm SGLT2 *in vivo* por um gápmero 1-10-1 e um 2-8-2 MOE

	% de alteração na expressão de SGLT2 em relação a salina	
Dose de oligonucleotídeo umol/kg	ISIS 379692 1-10-1	ISIS 388625 2-8-2
200	-80	-80
50	-65	-65
12,5	-15	-15
3,125	+30	+25

Estes resultados ilustram que tanto o gápmero 1-10-1 quanto 2-8-2 MOE inibem a expressão de SGLT2 in vivo nas três maiores faixas de dosagem em uma maneira dose-dependente.

Ratos foram adicionalmente avaliados para peso corporal total, peso do fígado, baço e rim. Todas as alterações estavam dentro da margem de erro do experimento. Não foram observadas alterações significativas no peso corporal durante o tratamento ou no término do estudo. Não foram observadas alterações significativas nos pesos do fígado ou baço.

Os níveis de ALT, AST, BUN, colesterol, creatinina plasmática e triglicerídeos foram medidos em ratos tratados com os compostos anti-sentido curtos. Os níveis de indicadores clínicos de rotina de lesão e doença do fígado e do rim estavam dentro de faixas normais e não são significativamente alterados em relação a animais tratados com salina, demonstrando que os compostos anti-sentido curtos não afetam significativamente a função renal ou hepática.

EXEMPLO 16: Inibição Anti-sentido de Expressão de SGLT2 em rato ZDF

ISIS 388625, 388626 e controle oligo ISIS 388628 foram analisados para seu efeito sobre os níveis de glicose plasmática de rato ZDF e HbA1c. O rato gordo diabético Zucker deficiente de receptor de leptina (ZDF) é um modelo útila para a investigação de diabetes tipo 2. Diabetes se desenvolve espontaneamente nestes ratos machos em idades de 8 a 10 se-

manas, e está associada com hiperfagia, poliúria, polidipsia, e aumento do ganho de peso, sintomas os quais são paralelos aos sintomas clínicos de diabetes (Phillips MS, et al., 1996, Nat Genet 13, 18-19). Ratos ZDF de seis semanas de idade foram injetados intraperitonealmente com composto anti-sentido curto em uma dose de 400 nM/kg uma vez por semana por doze semanas. Os dados são ilustrados nas Tabelas 71 e 72.

Tabela 71: Glicose plasmática

ISIS Nº	Seq ID NO	Seqüência (5'-3')	Motivo	Níveis de glicose plasmática registrados em datas específicas (mg/dl)			
				Dia 10	Dia 40	Dia 55	Dia 66
PBS		n/a	n/a	450,7	478,5	392,8	526,2
388625	246	TGTTC-CAGCCCA	2-8-2 MOE	435,5	278,7	213,8	325,5
388626	281	GGCAT-GAGCTTC	2-8-2 MOE	434,7	300,5	219,8	379,8
388628	226	TAGCCGCC-CACA	2-8-2 MOE	436,0	502,0	411,2	668,8

Tabela 72: Status de HbA1c

ISIS Nº	Seq ID NO	Seqüência (5'-3')	Motivo	Percentagem de HbA1c em datas específicas (%) p < 0,001		
				Dia 40	Dia 55	Dia 68
PBS		n/a	n/a	8,0	8,9	10,0
388625	246	TGTTCCAGCCCA	2-8-2 MOE	6,5	5,8	4,3
388626	281	GGCATGAGCTTC	2-8-2 MOE	6,6	5,9	4,0
388628	226	TAGCCGCCCACA	2-8-2 MOE	8,0	9,1	7,8

ISIS 388625 e 388626 reduziram significativamente os níveis de glicose plasmática e HbA1C comparados com animais tratados com PBS e controle.

EXEMPLO 17: Inibição Anti-sentido da Expressão de SGLT2 em Rim de Cão (ISIS 388625)

ISIS 388625 é um Gápmero 2-8-2 MOE com seqüência TGTTCCAGCCCA (SEQ ID NO: 246) (por exemplo, vide a Tabela 71). O efeito de ISIS 388625 sobre os níveis de RNAm SGLT2 de cachorro. São colhidos dados de dois grupos de dosagem nos quais um total de nove cães beagle machos foram dosados com ou um ou dez mg/kg/semana de ISIS 388625 ou salina administrados por injeção subcutânea duas vezes por semana. No dia 46 do estudo, todos os cães foram sacrificados e avaliados para os níveis de SGLT2 no rima. Níveis alvo foram determinados por TA, PCR em tempo real quantitativo conforme descrito por outros exemplos aqui, neste requerimento de patente. Os resultados de PCR foram normalizados para um controle de ISIS interno. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 73.

Tabela 73: Inibição anti-sentido de RNAm SGLT2 *in vivo* por ISIS 388625

	% de alteração na expressão de SGLT2 em relação a salina
Dose de oligonucleotídeo mg/kg/semana	ISIS 388625
1	-85
10	-95

Estes resultados ilustram que mais de 80% de redução de RNAm SGLT2 podem ser obtidos em uma dose de 1 mg/kg/semana de ISIS 388625. Mesmo maior redução pode ser obtida em doses ligeiramente maiores. Também foi mostrado que a administração de ISIS 388625 em cão aumenta a tolerância à glicose. Os níveis de glicose plasmática máximo foram reduzidos por mais de 50% sobre a média e a queda subseqüente na glicose foi reduzida comparada com controles de salina em um teste de tolerância de glicose padrão. A excreção urinária de glicose também foi aumentada.

EXEMPLO 18: Experimentação in vivo de compostos anti-sentido curtos dirigidos para ácido nucléico SGLT2

Vinte gápmeros 1-10-1 MOE que são complementares a SGLT2 humano/ de macaco/ de camundongo/ de rato foram designados, sintetizados e testados *in vivo* para supressão dos níveis de RNAm SGLT2 no rim. Sítios alvo para camundongo e rato são indicados na Tabela 74. Sítios alvo

para humano são indicados nas Tabelas 4 e 5. Os dados são médias de dois experimentos nos quais camundongos Balb/c machos de seis semanas de idade foram administrados injeções intraperitoneais de 350 nmols/kg de oligonucleotídeo, duas vezes por semana, durante um período de duas semanas (um total de quatro injeções). Os camundongos foram sacrificados 48 horas depois da última administração e avaliados para os níveis de RNAm SGLT2 no rim. Os níveis de RNAm SGLT2 foram determinados por análise por PCR em tempo real quantitativo de acordo com procedimentos de rotina, usando duas séries de sondas de primers de PCR diferentes, série de sonda de primers (PPS) 534 e PPS 553. Os níveis de RNAm SGLT2 foram normalizados para os níveis de RNAm ciclofilina, os quais também foram medidos por PCR em tempo real quantitativo. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 74.

Tabela 74: Inibição anti-sentido de SGLT2 *in vivo*

ISIS Nº	Sítio Alvo 5' sobre SEQ ID NO: XXX (camundongo)	Sítio Alvo 5' sobre SEQ ID NO: XXX (rat)	Seqüência (5'-3')	Motivo	PPS 534 % de Salina	PPS 553 % de Salina	SEQ ID NO
PBS			N/A		---	---	
370717	2684	152	TAGC-CACCA-ACT	1-10-1 MOE	-84,4	-84,3	1554
379684	2070	64	TGT-CAGCAG GAT	1-10-1 MOE	-45,0	-43,2	214
379685	2103	97	TGAC-CAG-CAGGA	1-10-1 MOE	-10,3	-20,5	219
379686	2121*	115	ACCA-CAAGC-CAA	1-10-1 MOE	-71,9	-75,1	225
379687	2824	216	GATGTT GCTGGC	1-10-1 MOE	-47,1	-52,1	230
379688	2876	268	CCA-AGCCAC TTG	1-10-1 MOE	-62,6	-70,4	240
379689		298	A-GAGCGC ATTCC	1-10-1 MOE	-17,5	-30,4	241
379690		415	ACAGG-TA-GAGGC	1-10-1 MOE	-18,9	-22,5	242

ISIS Nº	Sítio Alvo 5' sobre SEQ ID NO: XXX (camundongo)	Sítio Alvo 5' sobre SEQ ID NO: XXX (rat)	Seqüência (5'-3')	Motivo	PPS 534 % de Salina	PPS 553 % de Salina	SEQ ID NO
379691		454	A-GATCTT GGTGA	1-10-1 MOE	-35,0	-48,6	243
379692		508	TGTTC-CAGCC-CA	1-10-1 MOE	-88,1	-88,5	246
379693		546	CATGGT-GATGCC	1-10-1 MOE	-51,6	-59,9	254
379694		609	GACGA-AGGTCT G	1-10-1 MOE	-42,1	-54,4	264
379695		717	GGA-CACCGT-CAG	1-10-1 MOE	-52,5	-64,1	266
379696		954	CAGCTT-CAGGTA	1-10-1 MOE	-24,6	-36,2	267
379697		982	CTGG-CAT-GACCA	1-10-1 MOE	-32,0	-46,3	272
379698		1071	GCAGCC-CACCTC	1-10-1 MOE	-11,8	-27,0	275
379699		1112	GGCAT-GAGCTT C	1-10-1 MOE	-83,5	-85,8	281
379700		1138	CCAG-CAT-GAGTC	1-10-1 MOE	-2,8	-16,4	285
379701		1210	CCATGG TGAAGA	1-10-1 MOE	-0,3	-11,9	288
379702		1525	GCACA-CAGCTG C	1-10-1 MOE	-87,8	-89,5	293
379703		1681	GCCGGA GACTGA	1-10-1 MOE	-44,2	-45,9	295

* indica 1 ou 2 combinações inadequadas para uma seqüência alvo

Exemplo 19: Inibição anti-sentido de PCSK9 human em células Hep3B

Compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 foram testados para seus efeitos sobre RNAm PCSK9 *in vitro*. Os compostos anti-sentido curtos são apresentados na Tabela 6. O Nº Isis, mo-

tivo de gápmero e NO de SEQ ID de cada composto anti-sentido curto são mostrados novamente na Tabela 75. Células Hep3B cultivadas foram tratadas com 100 nM de composto anti-sentido curto. Gápmeros 5-10-5 MOE dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 foram usados como controles positivos. Depois do período de tratamento, o RNA foi isolado das células e os níveis de RNAm PCSK9 foram medidos por PCR em tempo real quantitativo, conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm PCSK9 foram ajustados de acordo com teor de RNA total conforme medido por RIBOGREEN®. Os resultados são apresentados na Tabela 75 como percentagem de inibição de PCSK9 (% de Inib), em relação a células controle não tratadas. Na coluna de "% de Inib", um "0" indica que não foi observada redução de RNAm PCSK9 com aquele composto anti-sentido curto em particular.

Tabela 75: Inibição anti-sentido de PCSK9 por compostos anti-sentido curtos

ISIS Nº	SEQ ID NO	Sítio Alvo 5' sobre SEQ ID NO: 4	Sítio Alvo 3' sobre SEQ ID NO: 4	Motivo de Gápmero	% da Faixa de Inibição	% de Inib
400297	329	695	708	2-10-2 MOE		0
400298	330	696	709	2-10-2 MOE		0
400299	331	697	710	2-10-2 MOE		0
400300	332	742	755	2-10-2 MOE		9
400301	333	757	770	2-10-2 MOE	20-30%	27
400302	334	828	841	2-10-2 MOE		0
400303	335	829	842	2-10-2 MOE		0
400304	336	830	843	2-10-2 MOE	10-20%	11
400305	337	937	950	2-10-2 MOE	30-40%	38
400306	338	952	965	2-10-2 MOE	40-50%	40
400307	339	988	1001	2-10-2 MOE	70-80%	76
400308	340	989	1002	2-10-2 MOE	50-60%	55
400309	341	990	1003	2-10-2 MOE	40-50%	44
400310	342	991	1004	2-10-2 MOE		8
400311	343	992	1005	2-10-2 MOE	10-20%	18

ISIS Nº	SEQ ID NO	Sítio Alvo 5' sobre SEQ ID NO: 4	Sítio Alvo 3' sobre SEQ ID NO: 4	Motivo de Gápmero	% da Faixa de Inibição	% de Inib
400312	344	993	1006	2-10-2 MOE	20-30%	28
400313	345	994	1007	2-10-2 MOE	10-20%	10
400314	346	1057	1070	2-10-2 MOE	20-30%	26
400315	347	1075	1088	2-10-2 MOE		0
400316	348	1076	1089	2-10-2 MOE		8
400317	349	1077	1090	2-10-2 MOE		7
400318	350	1078	1091	2-10-2 MOE	20-30%	26
400319	351	1093	1106	2-10-2 MOE		0
400320	352	1094	1107	2-10-2 MOE		0
400321	353	1095	1108	2-10-2 MOE		0
400322	354	1096	1109	2-10-2 MOE		0
400323	355	1147	1160	2-10-2 MOE		0
400324	356	1255	1268	2-10-2 MOE		7
400325	357	1334	1347	2-10-2 MOE		4
400326	358	1335	1348	2-10-2 MOE		0
400327	359	1336	1349	2-10-2 MOE	30-40%	36
400328	360	1453	1466	2-10-2 MOE	10-20%	13
400329	361	1454	1467	2-10-2 MOE	10-20%	14
400330	362	1455	1468	2-10-2 MOE	40-50%	43
400331	363	1456	1469	2-10-2 MOE	30-40%	35
400332	364	1569	1582	2-10-2 MOE		0
400333	365	1570	1583	2-10-2 MOE		0
400334	366	1571	1584	2-10-2 MOE		0
400335	367	1572	1585	2-10-2 MOE		0
400336	368	1573	1586	2-10-2 MOE		4
400337	369	1574	1587	2-10-2 MOE		0
400338	370	1575	1588	2-10-2 MOE		9
400339	371	1576	1589	2-10-2 MOE		0
400340	372	1577	1590	2-10-2 MOE		0
400341	373	1578	1591	2-10-2 MOE		0

ISIS Nº	SEQ ID NO	Sítio Alvo 5' sobre SEQ ID NO: 4	Sítio Alvo 3' sobre SEQ ID NO: 4	Motivo de Gápmero	% da Faixa de Inibição	% de Inib
400342	374	1621	1634	2-10-2 MOE		0
400343	375	1622	1635	2-10-2 MOE		0
400344	376	1623	1636	2-10-2 MOE		0
400345	377	1624	1637	2-10-2 MOE		0
400346	378	1738	1751	2-10-2 MOE		5
400347	379	1739	1752	2-10-2 MOE		0
400348	380	1740	1753	2-10-2 MOE		0
400349	381	1741	1754	2-10-2 MOE	10-20%	13
400350	382	1834	1847	2-10-2 MOE	10-20%	15
400351	383	1835	1848	2-10-2 MOE	10-20%	14
400352	384	1836	1849	2-10-2 MOE	20-30%	29
400353	385	1837	1850	2-10-2 MOE	10-20%	19
400354	386	1838	1851	2-10-2 MOE	10-20%	19
400355	387	1839	1852	2-10-2 MOE		0
400356	388	1840	1853	2-10-2 MOE		0
400357	389	2083	2096	2-10-2 MOE		0
400358	390	2084	2097	2-10-2 MOE	10-20%	12
400359	391	2085	2098	2-10-2 MOE		0
400360	392	2086	2099	2-10-2 MOE	30-40%	38
400361	393	2316	2329	2-10-2 MOE		2
400362	394	2317	2330	2-10-2 MOE	10-20%	16
400363	395	2318	2331	2-10-2 MOE		8
400364	396	2319	2332	2-10-2 MOE		0
400365	397	2320	2333	2-10-2 MOE	20-30%	25
400366	398	2321	2334	2-10-2 MOE	10-20%	15
400367	399	2322	2335	2-10-2 MOE	10-20%	12
400368	400	2323	2336	2-10-2 MOE	10-20%	11
400369	401	2324	2337	2-10-2 MOE		0
400370	402	2325	2338	2-10-2 MOE	10-20%	13
400371	403	3543	3556	2-10-2 MOE		0

Conforme ilustrado na Tabela 75, compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9, tendo um motivo de gápmero 2-10-2 MOE, RNAm PCSK9 reduzido em células cultivadas.

Compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 foram testados em um experimento de dose resposta de células Hep3B. As células foram tratadas conforme descrito aqui, neste requerimento de patente, com concentrações em nM de composto anti-sentido curto conforme indicado nas Tabelas 76. Depois do período de tratamento, o RNA foi isolado das células e os níveis de RNAm PCSK9 foram medidos por PCR em tempo real quantitativo, conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm PCSK9 foram normalizados para os níveis de RNAm de ciclofilina, conforme medido por PCR em tempo real usando uma série de sondas de primers ciclofilina-específicos. Os resultados são apresentados como percentagem de inibição de PCSK9, em relação a células controle não tratadas. Também é mostrada a EC_{50} (concentração na qual é observado 50% de redução de RNAm) para cada composto anti-sentido curto testado no experimento de dose resposta, conforme calculado usando Graphpad Prism. Conforme ilustrado na tabela seguinte, os níveis de RNAm PCSK9 foram reduzidos em uma maneira dose-dependente.

Tabela 76: Inibição anti-sentido dose-dependente de PCSK9 por compostos anti-sentido curtos

	% de Inibição					
	160 nM	80 nM	40 nM	20 nM	10 nM	5 nM
5-10-5	95	96	85	78	58	38
400307	93	92	56	45	39	35
400308	86	77	40	26	10	31
400309	78	72	12	38	23	49
400327	55	43	49	23	37	5
400330	71	82	69	40	32	8
400331	82	75	63	47	40	29
400352	64	63	44	40	16	7
400353	48	54	43	23	27	15

Exemplo 20: Inibição anti-sentido de PCSK9 por compostos anti-sentido curtos compreendendo BNAs

Compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PCSK9 foram testados em experimentos de dose resposta, tanto em células cultivadas de camundongo e humanas. Os compostos testados incluíram ISIS 403739 e ISIS 403740. ISIS 403739 é um composto anti-sentido curto consistindo da seqüência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 404 e tendo um motivo de gápmero 2-10-2, onde os nucleotídeos nas asas compreendem (6'S)-6'metila BNA. ISIS 403740 é um composto anti-sentido curto consistindo da seqüência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 405 e tendo um motivo de gápmero 2-10-2, onde os nucleotídeos nas asas compreendem (6'S)-6'metila BNA. Também foi testado um gápmero 5-10-5 MOE dirigido para um ácido nucléico PCSK9.

Hepatócitos de camundongo foram laminados e tratados conforme descrito aqui, neste requerimento de patente, com concentrações em nM de composto anti-sentido curto conforme indicado na Tabela 77. Depois do período de tratamento, o RNA foi isolado das células e os níveis de RNAm PCSK9 foram medidos por PCR em tempo real quantitativo, conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm PCSK9 foram normalizados para os níveis de RNAm de ciclofilina, conforme medido por PCR em tempo real usando uma série de sondas de primer ciclofilina-específicas. Os resultados são apresentados como percentagem de inibição de PCSK9, em relação a células controle não tratadas. Onde presente, "0" indica nenhuma redução observada em RNAm PCSK9. ISIS 403739 apresentou redução dose-dependente de RNAm PCSK9 de camundongo nas doses de 30 nM e maior. ISIS 403740 apresentou redução de RNAm PCSK9 de camundongo nas duas maiores doses de composto anti-sentido curto.

Tabela 77: Inibição anti-sentido de PCSK9 de camundongo por compostos anti-sentido curtos compreendendo BNAs

	% de Inibição						
	3,75 nM	7,5 nM	15 nM	30 nM	60 nM	120 nM	240 nM
5-10-5	10	15	21	18	44	43	77
403739	40	19	29	29	32	49	57
403740	3	0	29	13	0	40	33

Células Hep3B humanas foram tratadas com concentrações em nM de composto anti-sentido curto conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Depois do período de tratamento, o RNA foi isolado das células e os níveis de RNAm PCSK9 foram medidos por PCR em tempo real quantitativo, conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm PCSK9 foram normalizados para os níveis de RNAm de ciclofilina, conforme medido por PCR em tempo real usando uma série de sondas de primers ciclofilina-específicas. Os resultados são apresentados como percentagem de inibição de PCSK9, em relação a células controle não tratadas. Os dados são mostrados na Tabela 78 e demonstram uma redução dose-dependente em RNAm PCSK9 humano depois de tratamento com ISIS 403740. ISIS 403739 apresentou redução dose-dependente em maiores doses.

Tabela 78: Inibição anti-sentido de PCSK9 de camundongo por compostos anti-sentido curtos compreendendo BNAs

	% de Inibição						
	2,5 nM	5 nM	10 nM	20 nM	40 nM	80 nM	160 nM
5-10-5	7	2	21	33	30	59	71
403739	10	5	7	6	25	52	65
403740	6	12	16	29	45	48	59

Exemplo 21: Inibição anti-sentido de GCGR em células HepG2

Compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico GCGR foram testados para seus efeitos sobre RNAm GCGR *in vitro*.

Células HepG2

Células HepG2 cultivadas em uma densidade de 10000 células

por cavidade em uma lâmina de 96 cavidades foram tratadas conforme descrito aqui, neste requerimento de patente, com 25, 50, 100 ou 200 nM de oligonucleotídeo anti-sentido. Depois do período de tratamento, o RNA foi isolado das células e os níveis de RNAm GCGR foram medidos por PCR em tempo real quantitativo, conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm GCGR foram ajustados de acordo com o teor de RNA total conforme medido por RIBOGREEN®. Os resultados são apresentados como percentagem de redução no RNAm GCGR, em relação a células controle não tratadas.

A Tabela 79 apresenta dados depois de tratamento com as doses indicadas de ISIS 327161, um gápmero 3-10-3 MOE. ISIS 327161 reduziu RNAm GCGR em uma maneira dose-dependente.

Tabela 79: Inibição anti-sentido de GCGR em células HepG2 por um composto anti-sentido curto

ISIS Nº	Seq ID NO	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	25 nM	50 nM	100 nM	200 nM
327161	520	AGCTGCTG-TACATC	3-8-3 MOE	-36	-30	-33	-64

Hepatócitos de Macaco

Compostos anti-sentido curtos adicionais dirigidos para um ácido nucléico GCGR foram testados para seus efeitos sobre RNAm GCGR de macaco *in vitro*. Hepatócitos de macaco primários cultivados foram tratados conforme descrito aqui, neste requerimento de patente, com 25, 50, 100 ou 200 nM de composto anti-sentido curto. Depois do período de tratamento, o RNA foi isolado das células e os níveis de RNAm GCGR foram medidos por PCR em tempo real quantitativo, conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm GCGR foram ajustados de acordo com o teor de RNA total conforme medido por RIBOGREEN®. Os resultados são apresentados na Tabela 80 como percentagem de redução no RNAm GCGR, em relação a células controle não tratadas.

Tabela 80: Inibição anti-sentido de GCGR em hepatócitos de macaco primários por compostos anti-sentido curtos

ISIS Nº	Seq ID NO	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	25 nM	50 nM	100 nM	200 nM
327131	489	ATGTTGGCCGT GGT	3-8-3 MOE	0	-8	-36	-36
327161	520	AGCTGCTGTA-CATC	3-8-3 MOE	-19	-33	-55	-54

Exemplo 22: Inibição anti-sentido de DGAT2 por compostos anti-sentido curtos

Compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico DGAT2 foram testados para seus efeitos sobre RNAm DGAT2 *in vitro*. Células A10 cultivadas em uma lâmina de 96 cavidades foram tratadas com 75 nM de composto anti-sentido curto. Depois de um período de tratamento de aproximadamente 24 horas, o RNA foi isolado das células e os níveis de RNAm DGAT2 foram medidos por PCR em tempo real quantitativo, conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm DGAT2 foram ajustados de acordo com o teor total de RNA conforme medido por RIBOGREEN®. Os resultados são apresentados como percentagem de inibição de DGAT2, em relação a células controle não tratadas na Tabela 81.

Tabela 81: Inibição anti-sentido de DGAT2 em células A10

ISIS Nº	Seq ID NO	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	% de Controle
372491	795	ACATGAGGATGA-CACT	3-10-3 MOE	80
372500	702	GTGTGTCTTCAC-CAGC	3-10-3 MOE	16
372501	704	TTGTGTGTCTTCACCA	3-10-3 MOE	28
372503	708	GCAGGTTGTGTGTCT T	3-10-3 MOE	35
372508	719	AGTTCCTGGTGGT-CAG	3-10-3 MOE	35
372516	805	TACAGAAGGCACC-CAG	3-10-3 MOE	27

ISIS Nº	Seq ID NO	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	% de Controle
372524	738	GCCAGGCATG-GAGCTC	3-10-3 MOE	21
372530	746	TCGGCCCCAG-GAGCCC	3-10-3 MOE	35
372546	825	TTGGTCTTGTGATTGT	3-10-3 MOE	34
372563	691	AGCCAGGTGACAGA	2-10-2 MOE	48
372569	796	CATGAGGATGACAC	2-10-2 MOE	104
372578	703	TGTGTCTTCACCAG	2-10-2 MOE	59
372580	707	GGTTGTGTGTCTTC	2-10-2 MOE	48
372586	720	GTTCCTGGTGGTCA	2-10-2 MOE	40
372594	806	ACAGAAGGCACCCA	2-10-2 MOE	77
372602	739	CCAGGCATGGAGCT	2-10-2 MOE	39
372618	765	GTGGTACAGGTCGA	2-10-2 MOE	29
372624	826	TGGTCTTGTGATTG	2-10-2 MOE	56

Compostos anti-sentido curtos adicionais dirigidos para RNAm DGAT2 foram testados *in vitro* em um experimento de dose-resposta. Células A10 foram preparadas conforme descrito acima e tratadas com 6,25, 12,5, 25,0, 50,0, 100,0, e 200,0 nM de compostos anti-sentido curtos para determinar se ocorre inibição de DGAT2 em uma maneira dose-dependente. Os dados demonstram que cada um dos compostos anti-sentido curtos apresentados na Tabela 82 reduz RNAm DGAT2 de rato em uma maneira dose-dependente. Os resultados são apresentados como percentagem de inibição, em relação a células controle não tratadas. Um "0" indica que o RNAm DGAT2 não foi reduzido.

Tabela 82: Ihibição Dose-Dependente de DGAT2 em células A10

ISIS Nº	Seq ID NO	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	6,25 nM	12,5 nM	25,0 nM	50,0 nM	100, 0 nM	200, 0 nM
372562	784	GTCTTG-GAGGGCCG	2-10-2 MOE	0	0	0	36	48	75
372568	794	GACACTG-CAGGCCA	2-10-2 MOE	0	0	15	26	72	69
372586	720	GTTCCTGGT GGTCA	2-10-2 MOE	19	0	7	22	45	77

ISIS Nº	Seq ID NO	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	6,25 nM	12,5 nM	25,0 nM	50,0 nM	100, 0 nM	200, 0 nM
372602	739	CCAGG-CATGGAGCT	2-10-2 MOE	0	0	0	18	47	76
372618	765	GTGGTA-CAGGTCGA	2-10-2 MOE	0	5	0	27	65	80

Compostos anti-sentido curtos adicionais dirigidos para RNAm DGAT2 foram testados *in vitro*. Células A10 foram preparadas conforme descrito acima e tratadas com 0,62, 1,85, 5,56, 16,67, 50,0, e 150,0 nM de compostos anti-sentido curtos para determinar se ocorre inibição de DGAT2 em uma maneira dose-dependente. O RNAm DGAT2 foi medido usando PCR em tempo real quantitativo, conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os dados demonstram que cada um dos compostos anti-sentido curtos apresentados na Tabela 83 abaixo inibem RNAm DGAT2 de rato em uma maneira dose-dependente. Os resultados são apresentados como percentagem de inibição de rato DGAT2, em relação a células controle não tratadas. Onde presente, "0" indica que não foi observada redução no RNAm DGAT2.

Tabela 83: Inibição Dose-Dependente de DGAT2 em células A10

ISIS Nº	Seq ID NO	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gáp-mero	0,62 nM	1,85 nM	5,56 nM	16,67 nM	50 nM	150 nM
372500	702	GTGTGTC TTCAC-CAGC	3-10-3 MOE	0	0	0	18	64	88
372501	704	TTGTGTG TCTT-CACCA	3-10-3 MOE	1	5	10	11	25	68
372503	708	GCAGGTT GTGTGTC TT	3-10-3 MOE	7	10	4	25	54	80
372508	719	AGTTCCT GGTGGT-CAG	3-10-3 MOE	0	0	6	14	39	71
372516	805	TACAGA-AGG-CACCCAG	3-10-3 MOE	1	10	0	4	35	81
372524	738	GCCAGG-CATG-GAGCTC	3-10-3 MOE	7	0	5	30	68	91

ISIS Nº	Seq ID NO	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gáp-mero	0,62 nM	1,85 nM	5,56 nM	16,67 nM	50 nM	150 nM
372530	746	TCGGCCC CAG-GAGCCC	3-10-3 MOE	0	2	0	10	38	78
372546	825	TTGGTCT TGT-GATTGT	3-10-3 MOE	0	2	11	4	48	78
372563	691	AGC-CAGGT-GACAGA	2-10-2 MOE	0	0	0	1	4	46
372578	703	TGTGTCT TCACCAG	2-10-2 MOE	0	0	0	2	7	42
372580	707	GGTTGTG TGTCTTC	2-10-2 MOE	0	5	5	3	16	42
372586	720	GTTCCTG GTGGTCA	2-10-2 MOE	0	0	0	0	7	55
372594	806	ACAGA-AGG-CACCCA	2-10-2 MOE	0	0	0	0	2	15
372602	739	CCAGG-CATG-GAGCT	2-10-2 MOE	0	0	10	0	19	51
372618	765	GTGGTA-CAGGTC-GA	2-10-2 MOE	0	0	0	0	30	60
372624	826	TGGTCTT GTGATTG	2-10-2 MOE	0	0	0	1	16	38

Exemplo 23: Inibição anti-sentido de PTP1B humano em células HuVEC

Compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B foram testados para seus efeitos sobre RNAm PTP1B *in vitro*. Células HuVEC cultivadas em uma densidade de 5000 células por cavidade em uma lâmina de 96 cavidades foram tratadas conforme descrito aqui, neste requerimento de patente, com 3 nM de composto anti-sentido curto. Depois do período de tratamento, o RNA foi isolado das células e os níveis de RNAm PTP1B foram medidos por PCR em tempo real quantitativo, conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm PTP1B foram ajustados de acordo com o teor de RNA total conforme medido por RIBOGREEN®. Os resultados são apresentados como percentagem de inibição de PTP1B (% de Inib), em relação a células controle não tratadas. Os

dados demonstrou que compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B e tendo um motivo de gápmero 2-10-2 pode inibir PTP1B em células HuVEC na Tabela 84.

Tabela 84: Inibição anti-sentido de PTP1B em células HuVEC por compostos anti-sentido curtos

ISIS Nº	SEQ ID NO	Motivo de Gápmero	% de Inib
399301	1542	2-10-2 OMe	55
404137	1053	2-10-2 MOE	76
404138	1054	2-10-2 MOE	76
404139	1052	2-10-2 MOE	80
404140	1051	2-10-2 MOE	73

Exemplo 24: Inibição anti-sentido de PTP1B humano em células HepG2

Compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B foram testados para seus efeitos sobre RNAm PTP1B *in vitro*. Células HepG2 cultivadas em uma densidade de 10000 células por cavidade em uma lâmina de 96 cavidades foram tratadas com 25 nM de oligonucleotídeo anti-sentido. Depois do período de tratamento, o RNA foi isolado das células e os níveis de RNAm PTP1B foram medidos por PCR em tempo real quantitativo, conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm PTP1B foram ajustados de acordo com o teor de RNA total conforme medido por RIBOGREEN®. Os resultados são apresentados como percentagem de inibição (% de Inib) de PTP1B, em relação a células controle não tratadas. Os dados demonstrou que compostos anti-sentido curtos dirigidos para um ácido nucléico PTP1B e tendo um motivo de gápmero 2-10-2 podem inibir PTP1B em células HepG2 na Tabela 85.

Tabela 85: Inibição anti-sentido de PTP1B em células HepG2 por compostos anti-sentido curtos

ISIS Nº	SEQ ID NO	Motivo de Gápmero	% de Inib
399301	1542	2-10-2 OMe	43
404137	1053	2-10-2 MOE	71
404138	1054	2-10-2 MOE	86
404139	1052	2-10-2 MOE	45
404140	1051	2-10-2 MOE	93

Exemplo 25: Inibição anti-sentido de PTP1B em células HuVEC: Experimento de dose resposta

Células endoteliais vasculares humanas (HuVEC) foram laminadas em uma densidade de 5000 células por cavidade e tratadas conforme descrito aqui, neste requerimento de patente, com concentrações em nM de composto anti-sentido curto conforme indicado na Tabela 86. Depois do período de tratamento, o RNA foi isolado das células e os níveis de RNAm PTP1B foram medidos por PCR em tempo real quantitativo, conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm PTP1B foram ajustados de acordo com o teor de RNA total conforme medido por RIBOGREEN®. Duas séries de sondas de primers PTP1B humanas diferentes foram usadas para medir os níveis de RNAm. Resultados com Primer Probe Set (PPS) 198 são mostrados na Tabela 86, e resultados com Primer Probe Set (PPS) 3000 são mostrados na Tabela 87. Os resultados são apresentados como percentagem de inibição da expressão de de RNAm PTP1B em relação a células controle não tratadas. Onde presente, "0" indica que não foi observada redução de RNAm PTP1B. Conforme ilustrado nas Tabelas 86 e 87, os níveis de RNAm PTP1B foram reduzidos em uma maneira dose-dependente.

Tabela 86: Dose Resposta para PTP1B Humano em células HuVEC, usando PPS 198

			% de Inibição			
ISIS Nº	Seq ID NO	Motivo de Gápmero	1,11 nM	3,33 nM	10,0 nM	30,0 nM
398105	1066	2-10-2 MOE	0	25	79	90
398112	1072	2-10-2 MOE	1	10	73	93
398120	1086	2-10-2 MOE	0	31	80	96
399096	1544	2-10-2 MOE	3	30	78	96
399102	1545	2-10-2 MOE	0	15	62	88
399113	1547	2-10-2 MOE	0	31	72	90
399132	1548	2-10-2 MOE	0	32	75	95
399173	1549	2-10-2 MOE	0	24	63	89

			% de Inibição			
ISIS Nº	Seq ID NO	Motivo de Gáp-mero	1,11 nM	3,33 nM	10,0 nM	30,0 nM
399208	1550	2-10-2 MOE	0	37	86	93
399276	1551	2-10-2 MOE	0	8	61	89
399301	1542	2-10-2 MOE	8	63	91	97
399315	1552	2-10-2 MOE	0	20	68	88
398173	1543	1-10-1 MOE	0	4	80	97

Tabela 87: Dose Resposta para PTP1B Humano em células HuVEC, usando PPS 3000

			% de Inibição			
ISIS Nº	Seq ID NO	Motivo de Gápmero	1,11 nM	3,33 nM	10,0 nM	30,0 nM
398105	1066	2-10-2 MOE	0	35	79	93
398112	1072	2-10-2 MOE	0	26	77	94
398120	1086	2-10-2 MOE	0	35	79	93
399096	1544	2-10-2 MOE	0	23	75	94
399102	1545	2-10-2 MOE	0	9	60	87
399113	1547	2-10-2 MOE	0	9	65	90
399132	1548	2-10-2 MOE	0	26	76	91
399173	1549	2-10-2 MOE	0	11	59	92
399208	1550	2-10-2 MOE	0	47	85	96
399276	1551	2-10-2 MOE	0	14	64	86
399301	1542	2-10-2 MOE	16	65	93	99
399315	1552	2-10-2 MOE	0	25	71	93
398173	1543	1-10-1 MOE	0	18	80	90

Exemplo 26: Inibição anti-sentido de ApoB por compostos anti-sentido curtos

Os compostos anti-sentido curtos mostrado na Tabela 88 foram testados para seus efeitos in vivo. Camundongos machos Balb/c de seis semanas de idade (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) foram administrados doses intraperitoneaus de 3,2, 1, 0,32, ou 0,1 umol/kg, duas vezes por semana por três semanas. Um gápmero 5-10-5 MOE foi usado para um tratamento controle. Os camundongos foram sacrificados aproximadamente 48

horas depois da dose final. Tecido do fígado foi coletado para isolamento de RNA, e foi colhido sangue para análises químicas do soro. Os níveis de RNAm ApoB foram medidos por PCR em tempo real conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm ApoB foram normalizados para os níveis de RNA conforme determinado por RIBOGREEN, e são apresentados na Tabela 89 como percentagem de inibição em relação aos níveis de RNAm ApoB em animais controle tratados com salina.

Tabela 88: Compostos Anti-sentido Curtos tendo por alvo um ácido nucléico ApoB

ISIS Nº	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
387462	GGTACATGGAAGTC	2-10-2 Metilenoóxi BNA	190
398296	GGTACATGGAAGTC	2-10-2 6'-(*S*)-metila Metilenoóxi BNA	190

Tabela 89: Inibição anti-sentido de ApoB por Compostos Anti-sentido Curtos Compreendendo BNA

Isis Nº	Dose (umol/kg)	% de Inib
379818	1	56
387462	0,1	33
	0,32	57
	1	93
	3,2	99
398296	0,1	17
	0,32	35
	1	80
	3,2	98

A Tabela 89 mostra que os níveis de RNAm ApoB foram reduzidos em uma maneira dose-dependente depois de tratamento com compostos anti-sentido curtos tendo um motivo de gápmero 2-10-2 e modificações de BNA nas asas. Na dose de 1 umol/kg, a inibição de ApoB pelos compostos anti-sentido curtos foi maior do que a observada com um gápmero 5-10-5 MOE em uma dose equivalente. O colesterol foi reduzido nas doses de 1 e

3,2 umol/kg de composto anti-sentido curto.

Os compostos anti-sentido curtos apresentaram poucos a nenhum efeitos colaterais adversos, conforme considerado por pesos dos órgãos e corporal, transaminases séricas, bilirrubina, nitrogênio uréico sangüíneo, e creatinina.

Exemplo 27: Inibição anti-sentido de PTEN por compostos anti-sentido curtos

Os compostos anti-sentido curtos mostrado na Tabela 90 foram testados para seus efeitos in vivo. Camundongos machos Balb/c de seis semanas de idade (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) foram administrados doses intraperitoneais de 3,2, 1, 0,32, ou 0,1 umol/kg, duas vezes por semana por três semanas. Um gápmero 5-10-5 MOE foi usado para um tratamento controle. Os camundongos foram sacrificados aproximadamente 48 horas depois da dose final. Tecido do fígado foi coletado para isolamento de RNA, e foi colhido sangue para análises químicas do soro. Os níveis de RNAm PTEN foram medidos por PCR em tempo real conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm PTEN foram normalizados para os níveis de RNA conforme determinado por RIBOGREEN, e são apresentados na Tabela 91 como percentagem de inibição em relação aos níveis de RNAm PTEN em animais controle tratados com salina.

Tabela 90: Compostos Anti-sentido Curtos dirigidos para um ácido nucléico PTEN

ISIS Nº	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
392063	AGGCCAGTGCTAAG	2-10-2 Metilenoóxi BNA	1226
392749	AGGCCAGTGCTAAG	2-10-2 (6'S)-6'-metila Metilenoóxi BNA	1226
396006	AGGCCAGTGCTAAG	2-10-2 alfa-L-metilenoóxi BNA	1226

Tabela 91: Inibição anti-sentido de PTEN por compostos anti-sentido curtos compreendendo modificações de BNA

Isis Nº	Dose (umol/kg)	% de Inib.
116847	1	47
392063	0,1	26
	0,32	43
	1	74
	3,2	96
392749	0,1	17
	0,32	34
	1	64
	3,2	96
396006	0,1	20
	0,32	32
	1	67
	3,2	88

A Tabela 91 mostra que os níveis de RNAm PTEN foram reduzidos em uma maneira dose-dependente depois de tratamento com compostos anti-sentido curtos tendo um motivo de gápmero 2-10-2 e modificações de BNA nas asas. Na dose de 1 umol/kg, a inibição de PTEN pelos compostos anti-sentido curtos foi maior do que a observada com um gápmero 5-10-5 MOE em uma dose equivalente.

Com a exceção da maior dose de ISIS 392063, não foram observados aumentos significativos nas transaminases séricas. No total, os compostos anti-sentido curtos apresentaram poucos a nenhum efeitos colaterais adversos.

Exemplo 28: Administração de dose única de compostos anti-sentido curtos compreendendo modificações de BNA

Camundongos machos Balb/c de seis semanas de idade (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) foraom administrados uma única injeção intraperitoneal de composto anti-sentido curto em uma dose de 8, 4, 2 ou 1 µmol/kg. Os compostos anti-sentido curtos testados foram ISIS 387462 e

ISIS 398296. Cada grupo de dose consistiu em quatro animais. Um gápmero 5-10-5 MOE foi usado para um tratamento controle. Os camundongos foram sacrificados aproximadamente 48 horas depois da dose final. O tecido do fígado foi coletado para isolamento de RNA, e foi colhido sangue para análises químicas do soro. Os níveis de RNAm ApoB foram medidos por PCR em tempo real conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm ApoB foram normalizados para os níveis de RNA conforme determinado por RIBOGREEN, e são apresentados na Tabela 92 como percentagem de inibição em relação aos níveis de RNAm ApoB em animais controle tratados com salina.

Tabela 92: Inibição anti-sentido de ApoB por Compostos Anti-sentido Curtos Compreendendo BNA

Isis Nº	Dose (umol/kg)	% de Inib.
379818	8	77
387462	8	99
	4	93
	2	81
	1	58
398296	8	97
	4	81
	2	54
	1	19

A Tabela 92 mostra que os níveis de RNAm ApoB foram reduzidos em uma maneira dose-dependente depois de uma única administração de compostos anti-sentido curtos tendo um motivo de gápmero 2-10-2 e modificações de BNA nas asas. Na dose de 8 umol/kg, a inibição de ApoB pelos compostos anti-sentido curtos foi maior do que a observada com um gápmero 5-10-5 MOE em uma dose equivalente. A ED_{50} de ISIS 387462 foi de 3,9 mg/kg, e a ED_{50} de ISIS 398296 foi 8,7 mg/kg. O colesterol também foi reduzido em uma maneira dose-dependente. Os triglicerídeos foram reduzidos na maior dose.

Os compostos anti-sentido curtos apresentaram poucos a ne-

nhum efeitos colaterais adversos, conforme considerado por pesos dos órgãos e corporal, transaminases séricas, bilirrubina, nitrogênio uréico sangüíneo, e creatinina.

Em um estudo de administração de dose única similar, ISIS 392748, tendo SEQ ID NO: 1226, um motivo de gápmero 2-10-2, onde os nucleotídeos das asas compreendem modificações (6'R)-6'-metila metilenoóxi BNA, reduziram o RNAm PTEN em uma maneira dose-dependente. Adicionalmente, ISIS 392749, tendo SEQ ID NO: 1226, um motivo de gápmero 2-10-2, onde os nucleotídeos das asas compreendem modificações (6'S)-6'-metila metilenoóxi BNA, reduziram o RNAm PTEN em uma maneira dose-dependente. Um composto anti-sentido curto tendo motivos de gápmero 2-10-2, a seqüência de SEQ ID NO: 1226, e modificações 6-(S)-CH2-O-CH3-BNA também reduziram o RNAm PTEN em um estudo similar *in vivo*. Um composto anti-sentido curto tendo motivos de gápmero 2-10-2, a seqüência de SEQ ID NO: 1226, e modificações 6-(R)-CH2-O-CH3-BNA também reduziram o RNAm PTEN em um estudo similar *in vivo*.

Exemplo 29: Administração de dose única de compostos anti-sentido curtos compreendendo modificações de BNA

Camundongos Balb/c machos de seis semanas de idade (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) receberam uma única injeção intraperitoneal de composto anti-sentido em uma dose de 8, 4, 2 ou 1 µmol/kg. Cada grupo de dose consistiu em quatro animais. Os compostos testados foram ISIS 392063, ISIS 392749, e ISIS 366006. Um gápmero 5-10-5 MOE foi usado para um tratamento controle. Os camundongos foram sacrificados aproximadamente 48 horas depois da dose final. Tecido do fígado foi coletado para isolamento de RNA, e foi colhido sangue para análises químicas séricas. Os níveis de RNAm ApoB foram medidos por PCR em tempo real conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm ApoB foram normalizados para níveis de RNA conforme determinado por RIBOGREEN, e são apresentados na Tabela 93 como percentagem de inibição em relação aos níveis de RNAm ApoB em animais controle tratados com salina.

Tabela 93: Inibição anti-sentido de PTEN por compostos anti-sentido curtos compreendendo modificações de BNA

Isis Nº	Dose (umol/kg)	% de Inib.
116847	8	62
392063	8	92
	4	82
	2	58
	1	38
396565	8	76
	4	38
	2	24
	1	11
396006	8	94
	4	82
	2	48
	1	18

A Tabela 93 mostra que os níveis de RNAm PTEN foram reduzidos em uma maneira dose-dependente depois de tratamento com compostos anti-sentido curtos tendo um motivo de gápmero 2-10-2 e modificações de BNA nas asas. Na dose de 8 umol/kg, a inibição de PTEN pelos compostos anti-sentido curtos foi maior do que a observada com um gápmero 5-10-5 MOE em uma dose equivalente. As ED_{50}s estimadas foram de 7 mg/kg para ISIS 392063, 17,4 mg/kg para ISIS 396565, e 9,3 mg/kg para ISIS 396006.

Com a exceção da maior dose de ISIS 392063, não foram observados aumentos significativos nas transaminases séricas. No total, os compostos anti-sentido curtos apresentaram nenhum a poucos efeitos colaterais adversos.

Exemplo 30: Inibição anti-sentido de ApoB por compostos anti-sentido curtos compreendendo conjugados de ácido palmítico

Camundongos Balb/c machos de seis semanas de idade (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) receberam uma única injeção intraperitoneal de composto anti-sentido em uma dose de 2,5, 1,0. 0,4, e 0,16 umol/kg.

Cada grupo de dose consistiu em quatro animais. Os compostos testados são mostrados na Tabela 94. Um gápmero 5-10-5 MOE foi usado para um tratamento controle. Os camundongos foram sacrificados aproximadamente 48 horas depois da dose final. Tecido hepático foi colhido para isolamento de RNA, e foi colhido sangue para análises químicas séricas. Os níveis de RNAm ApoB foram medidos por PCR em tempo real conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm ApoB foram normalizados para níveis de RNA conforme determinado por RIBOGREEN, e são apresentados na Tabela 95 como percentagem de inibição em relação aos níveis de RNAm ApoB em animais controle tratados com salina.

Tabela 94: Compostos anti-sentido curtos compreendendo conjugados palmíticos

ISIS Nº	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
387462	GGTACATGGAAGTC	2-10-2 Metilenoóxi BNA	190
391871	GGTACATGGAAGTC	1-1-10-2 2'-(butilacetomido)-palmitamida /MOE/MOE Citosinas não modificadas em gap (isto é, 2-10-2 MOE com 2'-(butilacetomido)-palmitamida substituído no nucleotídeo 5'	190
391872	GGTACATGGAAGTC	1-1-10-2 2'-(butilacetomido)-palmitamida Metilenoóxi BNA/Metilenoóxi BNA Citosinas não modificadas em gap (isto é, 2-10-2 metilenoóxi BNA com 2'-	190

ISIS Nº	Seqüência (5'-3')	Motivo de Gápmero	SEQ ID NO
		(butilacetomido)-palmitamida substituído no nucleotídeo 5')	

Tabela 95: Inibição anti-sentido por compostos anti-sentido curtos compreendendo conjugados de ácido palmítico

Isis Nº	Dose (umol/kg)	% de Inib.
5-10-5	2,5	54
387462	2,5	99
	1,0	91
	0,4	65
	0,16	16
391871	2,5	49
	1,0	18
	0,4	5
	0,16	0
391872	2,5	99
	1,0	92
	0,4	50
	0,16	18

A Tabela 95 mostra que os níveis de RNAm ApoB foram reduzidos em in uma maneira dose-dependente depois de tratamento com compostos anti-sentido curtos tendo um conjugado de ácido palmítico (C16). Na dose de 2,5 umol/kg, a inibição de ApoB pelos compostos anti-sentido curtos foi maior do que a observada com um gápmero 5-10-5 MOE em uma dose equivalente. Neste estudo, as ED_{50}s estimadas foram 1,5 mg/kg para ISIS 387462, 13,1 mg/kg para ISIS 391871, e 1,9 mg/kg para ISIS 391872. A ED_{50} estimada para o gápmero 5-10-5 MOE foi 17,4 mg/kg. Os triglicerídeos foram reduzidos nas doses de 2,5 e 1,0 mg/kg de ISIS 387462 e ISIS 391872. ISIS 387462 e ISIS 391872 reduziram acentuadamente o colesterol total, colesterol HDL e colesterol LDL em uma maneira dose-dependente; a

redução em colesterol LDL foi tão acentuada que caiu abaixo do limite de detecção. No total, os compostos anti-sentido curtos apresentaram poucos a nenhum efeitos adversos.

Exemplo 31: Inibição anti-sentido de PCSK9 in vivo por compostos anti-sentido curtos compreendendo modificações de BNA

Camundongos machos Balb/c de seis semanas de idade (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) foram administrados uma única injeção intraperitoneal de composto anti-sentido em uma dose de 15, 4,7, 1,5 e 0,47 umol/kg de ISIS 403739 ou 403740. Cada grupo de dose consistiu em quatro animais. Um gápmero 5-10-5 MOE foi usado para um tratamento controle. Os camundongos foram sacrificados aproximadamente 72 horas depois da dose final. Tecido hepático foi coletado para isolamento de RNA, e foi colhido sangue para análisees químicas do soro. Os níveis de RNAm PCSK9 foram medidos por PCR em tempo real conforme descrito aqui, neste requerimento de patente. Os níveis de RNAm PCSK9 foram normalizados para os níveis de RNAm de ciclofilina conforme determinado por PCR em tempo real. ISIS 403739 reduziu o RNAm PCSK9 por aproximadamente 70%, em relação a controles de salina. ISIS 403740 reduziu o PCSK9 por aproximadamente 13% em relação a controles de salina, no entanto, a redução não foi estatisticamente significativa. As menores doses não reduzem significativamente RNAm PCSK9. No total, os compostos anti-sentido curtos apresentaram poucos a nenhum efeitos colaterais adversos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto anti-sentido curto de 8 a 16 monômeros de extensão, compreendendo uma região de gap 2'-desoxirribonucleotídeo flanqueada sobre cada lado por uma asa, em que cada asa independentemente compreende 1 a 3 monômeros modificados de alta afinidade e em que o composto anti-sentido curto é dirigido para um nucleotídeo codificando GC-CR.

2. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 1, em que os referidos monômeros modificados de alta afinidade são nucleotídeos modificados com açúcar.

3. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 2, em que no mínimo um dos nucleotídeos modificados com açúcar compreende uma ponte entre a posição 4' e a 2' do açúcar.

4. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 2, em que cada um dos referidos nucleotídeos modificados de alta afinidade confere uma ΔT_m de 1 a 4 graus por nucleotídeo.

5. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 2, em que cada um dos referidos nucleotídeos modificados com açúcar compreende um grupo 2'-substituinte que é diferente de H ou OH.

6. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 5, em que no mínimo um dos referidos nucleotídeos modificados com açúcar é um nucleotídeo bicíclico ligado por ponte 4' a 2'.

7. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 5, em que cada um dos grupamentos 2'-substituintes é, independentemente, alcóxi, alcóxi substituído, ou halogênio.

8. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 7, em que cada um dos grupamentos 2'-substituintes é $OCH_2CH_2OCH_3$.

9. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 3, em que a conformação de cada um dos referidos nucleotídeos modificados com açúcar é, independentemente, β-D ou α-L.

10. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 5, em que cada uma das referidas pontes independentemente compreende 1

ou de 2 a 4 grupamentos ligados independentemente selecionados entre $-[C(R_1)(R_2)]_n-$, $-C(R_1)=C(R_2)-$, $-C(R_1)=N-$, $-C(=NR_1)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_1)_2-$, $-S(=O)_x-$ e $-N(R_1)-$;

em que

x é 0, 1, ou 2;

n é 1, 2, 3, ou 4;

cada R_1 e R_2 é, independentemente, H, um grupo protetor, hidroxila, C_1-C_{12} alquila, C_1-C_{12} alquila substituída, C_2-C_{12} alquenila, C_2-C_{12} alquenila substituída, C_2-C_{12} alquinila, C_2-C_{12} alquinila substituída, C_5-C_{20} arila, C_5-C_{20} arila substituída, radical heterociclo, radical heterociclo substituído, heteroarila, heteroarila substituída, radical C_5-C_7 alicíclico, radical C_5-C_7 alicíclico substituído, halogênio, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, acila (C(=O)-H), acila substituída, CN, sulfonila ($S(=O)_2$-J_1), ou sulfoxila ($S(=O)$-J_1); e

cada J_1 e J_2 é, independentemente, H, C_1-C_{12} alquila, C_1-C_{12} alquila substituída, C_2-C_{12} alquenila, C_2-C_{12} alquenila substituída, C_2-C_{12} alquinila, C_2-C_{12} alquinila substituída, C_5-C_{20} arila, C_5-C_{20} arila substituída, acila (C(=O)-H), acila substituída, um radical heterociclo, um radical heterociclo substituído, C_1-C_{12} aminoalquila, C_1-C_{12} aminoalquila substituída ou um grupo protetor.

11. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 10, em que cada uma das referidas pontes é, independentemente, 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-CH_2-O-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2', 4'-CH_2-O-N(R_1)-2' e 4'-CH_2-N(R_1)-O-2'- em que cada R_1 é, independentemente, H, um grupo protetor ou C_1-C_{12} alquila.

12. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 1, em que cada um do monômero modificado de alta afinidade é selecionado de modo independente entre nucleotídeos bicíclicos ou outros nucleotídeos 2'-modificados.

13. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 12, em que os nucleotídeos 2'-modificados são selecionados entre halogênio, alila, amino, azido, tio, O-alila, O-C_1-C_{10} alquila, $-OCF_3$, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-$O(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-N(R_m)(R_n) ou O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n), onde cada R_m e R_n é, independentemente, H ou C_1-C_{10} alquila substituída ou não-

substituída.

14. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 13, em que o nucleotídeo 2'-modificado é um nucleotídeo 2'-$OCH_2CH_2OCH_3$.

15. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 1, em que no mínimo uma ligação monomérica é uma ligação monomérica modificada.

16. Composto anti-sentido de acordo com a reivindicação 15, em que a ligação monomérica modificada é uma ligação fosforotioato.

17. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 1, em que cada ligação monomérica é uma ligação internucleosídeoss fosforotioato.

18. Composto anti-sentido curto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, que tem 8 a 15 monômeros de extensão.

19. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 9 a 15 monômeros de extensão.

20. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 10 a 15 monômeros de extensão.

21. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 9 a 14 monômeros de extensão.

22. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 10 a 14 monômeros de extensão.

23. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 9 a 13 monômeros de extensão.

24. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 10 a 13 monômeros de extensão.

25. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 9 a 12 monômeros de extensão.

26. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 10 a 12 monômeros de extensão.

27. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 9 a 11 monômeros de extensão.

28. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação

18 que tem 10 a 11 monômeros de extensão.

29. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 8 monômeros de extensão.

30. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 9 monômeros de extensão.

31. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 10 monômeros de extensão.

32. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 11 monômeros de extensão.

33. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 12 monômeros de extensão.

34. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 13 monômeros de extensão.

35. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 14 monômeros de extensão.

36. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 15 monômeros de extensão.

37. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 18 que tem 16 monômeros de extensão.

38. Composto anti-sentido curto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, tendo um motivo selecionado entre 1-12-1; 3-10-3; 2-10-3; 2-10-2; 1-10-1; 1-10-2; 3-8-3; 2-8-2; 1-8-1; 3-6-3; e 1-6-1l em que, o primeiro número representa o número de monômeros na asa 5', o segundo número representa o número de monômeros no gap, e o terceiro número representa o número de monômeros na asa 3'.

39. Composto anti-sentido curto de acordo com a reivindicação 38, em que o motivo é selecionado entre 1-10-1; 2-10-2; 3-10-3; e 1-9-2.

40. Composto anti-sentido curto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18 tendo um motivo selecionado entre 1-1-10-2, 1-1-8-2, 1-1-6-3, e 1-2-8-2, em que o primeiro número representa o número de monômeros em uma primeira asa 5', o segundo número representa o número de monômeros em uma segunda asa 5', o terceiro número representa o

número de monômeros no gap, e o quarto número representa o número de monômeros na asa 3'.

41. Composto anti-sentido curto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18 tendo um motivo selecionado entre 2-10-1-1, 2-8-1-1, 3-6-1-1, e 2-8-2-1, em que o primeiro número representa o número de monômeros na asa 5', o segundo número representa o número de monômeros no gap, o terceiro número representa o número de monômeros em uma primeira asa 3', e o quarto número representa o número de monômeros em uma segunda asa 3'.

42. Composto anti-sentido curto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, tendo um motivo selecionado entre 1-2-10-1-1; 1-1-8-1-1; 2-1-6-1-1; e 1- 2-8-2-1, em que o primeiro número representa o número de monômeros em uma primeira asa 5', o segundo número representa o número de monômeros em uma segunda asa 5', o terceiro número representa o número de monômeros no gap, o quarto número representa o número de monômeros em uma primeira asa 3' e o quinto número representa o número de monômeros em uma segunda asa 3'.

43. Método para modular a expressão de GCCR contactando um ácido nucléico GCCR com um composto anti-sentido curto.

44. Método de acordo com a reivindicação 43 em que o ácido nucléico GCCR está em uma célula.

45. Método de acordo com a reivindicação 44, em que o ácido nucléico GCCR está em um animal.

46. Método de acordo com a reivindicação 45, em que o animal é um ser humano.

47. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 43 a 46, em que o composto anti-sentido curto é o composto anti-sentido curto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 38.

48. Uso do composto anti-sentido curto como definido com qualquer uma das reivindicações 1 a 43 para a preparação de um medicamento para reduzir a expressão de GCCR RNA em um animal.

49. Uso de acordo com a reivindicação 50, em que o medica-

mento trata um distúrbio metabólico em um animal.

50. Uso de acordo com a reivindicação 51, em que o medicamento aumenta a sensibilidade a insulina, reduz a glicose sangüínea e/ou reduz a HbA_{1c} no animal.

51. Método para inibir a expressão de GCCR RNA em um animal, compreendendo administrar ao referido animal o composto anti-sentido curto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43.

52. Método para tratar um distúrbio metabólico em um animal, compreendendo administrar a um animal que necessite de semelhante terapia o composto anti-sentido curto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 43.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS E MÉTODOS PARA MODULAR EXPRESSÃO DE GCCR"**.

A presente invenção refere-se a compostos anti-sentido curtos, incluindo os compostos referidos compreendendo monômeros de alta afinidade quimicamente modificados de 8 a 16 monômeros de extensão. Alguns dos compostos anti-sentido curtos referidos são úteis para a redução de ácidos nucléicos e/ou proteínas-alvo em células, tecidos, e animais com aumentada potência e aprimorado índice terapêutico. Portanto, são proporcionados aqui, compostos anti-sentido curtos compreendendo modificações de nucleotídeo de alta afinidade úteis para reduzir um RNA-alvo in vivo. Os compostos anti-sentido curtos referidos são eficazes em doses menores do que os compostos anti-sentido previamente descritos, possibilitando uma redução na toxicidade e no custo do tratamento. Além disso, os compostos anti-sentido curtos descritos têm maior potencial para dosagem oral.