

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 917 181**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

C07H 21/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2016 PCT/US2016/041410**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2017 WO17011276**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2016 E 16824926 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2022 EP 3320094**

54 Título: **Moduladores de diacilglicerol aciltransferasa 2 (DGAT2)**

30 Prioridad:

10.07.2015 US 201562191231 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.07.2022

73 Titular/es:

**IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010, US**

72 Inventor/es:

**BHANOT, SANJAY;
FREIER, SUSAN, M. y
SWAYZE, ERIC, E.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 917 181 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Moduladores de diacilglicerol aciltransferasa 2 (DGAT2)

5 **Campo**

Las presentes realizaciones proporcionan métodos, compuestos y composiciones para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada con la enfermedad del hígado graso no alcohólico, incluyendo la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y la esteatosis hepática, administrando un inhibidor específico de la diacilglicerol aciltransferasa 2 (DGAT2) a un individuo.

Antecedentes

Las enfermedades del hígado graso no alcohólico (NAFLD), incluyendo la NASH (esteatohepatitis no alcohólica), se consideran manifestaciones hepáticas del síndrome metabólico (Marchesini G, et al. Hepatology 2003; 37: 917-923) y se caracterizan por la acumulación de triglicéridos en el hígado de pacientes sin historial de consumo excesivo de alcohol. La mayoría de los pacientes con NAFLD son obesos u obesos mórbidos y tienen resistencia a la insulina concomitante (Byrne CD y Targher G. J Hepatol abril 2015; 62(1S): S47-S64). La incidencia de NAFLD/NASH ha aumentado rápidamente en todo el mundo en consonancia con el aumento de la prevalencia de la obesidad, y actualmente es la enfermedad hepática crónica más común. Recientemente, se ha informado que la incidencia de NAFLD y NASH es del 46% y del 12%, respectivamente, en una población mayoritariamente de mediana edad (Williams CD, et al. Gastroenterología 2011; 140: 124-131).

La NAFLD se clasifica en esteatosis simple, en la que solo se observa esteatosis hepática, y NASH, en la que se observa inflamación intralobulillar y degeneración balonzante de los hepatocitos junto con esteatosis hepática. La proporción de pacientes con NAFLD que tienen NASH aún no está clara, pero podría variar entre el 20 y el 40%. La NASH es una enfermedad progresiva y puede provocar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (Farrell GC y Larter C Z. Hepatology 2006; 43: S99-S112; Cohen JC, et al. Science 2011; 332: 1519-1523). Se informa que el veinte por ciento de los pacientes con NASH desarrollan cirrosis, y el 30-40% de los pacientes con cirrosis por NASH experimentan una muerte relacionada con el hígado (McCullough AJ. J Clin Gastroenterol 2006; 40 Suppl 1: S17-S29). Recientemente, la NASH se ha convertido en la tercera indicación más común para el trasplante de hígado en los Estados Unidos (Charlton MR, et al. Gastroenterología 2011; 141: 1249-1253).

Actualmente, el tratamiento principal para la NAFLD/NASH es la modificación del estilo de vida mediante dieta y ejercicio. Sin embargo, la terapia farmacológica es indispensable porque los pacientes obesos con NAFLD a menudo tienen dificultades para mantener un mejor estilo de vida.

Los síndromes de lipodistrofia son un grupo de enfermedades metabólicas raras caracterizadas por la pérdida selectiva de tejido adiposo que lleva al depósito de grasa ectópica en el hígado y el músculo y al desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia y enfermedad del hígado graso (Shulman GI. N Engl J Med 2014; 371: 1131-1141, Garg A. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3313-3325, Chan JL y Oral EA. Endocr Pract 2010; 16: 310-323, Garg A. N Engl J Med 2004; 350: 1220-1234). Estos síndromes constituyen una importante necesidad médica no cubierta ya que estos pacientes son refractarios a las terapias actuales, usadas principalmente para tratar la diabetes y los niveles elevados de TG, en un intento de reducir el riesgo de complicaciones graves asociadas (enfermedad arterial coronaria, nefropatía diabética, cirrosis y pancreatitis).

La lipodistrofia parcial tiene una prevalencia más alta (estimada en ~2-3 en un (1) millón) que la lipodistrofia generalizada, pero se desconoce el alcance de la prevalencia porque estos pacientes están muy infradiagnosticados (Chan JL y Oral EA. Endocr Pract 2010; 16: 310-323; Garg A. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3313-3325). La lipodistrofia parcial se divide además en lipodistrofia parcial adquirida (APL) o lipodistrofia parcial familiar (FPL). El diagnóstico de la PL es principalmente clínico y debe considerarse en pacientes que presentan la tríada de resistencia a la insulina (con o sin diabetes manifiesta), dislipidemia significativa en forma de hipertrigliceridemia e hígado graso (Huang-Doran I, et al. J Endocrinol 2010; 207: 245-255). Los pacientes a menudo presentan diabetes y resistencia severa a la insulina que requieren altas dosis de insulina.

El tratamiento actual incluye la modificación del estilo de vida, como la reducción de la ingesta calórica y el aumento del gasto energético a través del ejercicio. Las terapias convencionales usadas para tratar la resistencia grave a la insulina (metformina, tiazolidinedionas, GLP-1s, insulina) y/o TG elevados (restricción de grasas en la dieta, fibratos, aceites de pescado) no son muy eficaces en estos pacientes (Chan JL y Oral EA. Endocr Pract 2010; 16: 310-323, Garg A. J Clin Endocrinol Metab 2011). La lipodistrofia parcial es una indicación ultrahuérfana para la que hay una importante necesidad médica no cubierta. La diabetes, la NASH y/o la hipertrigliceridemia asociadas a esta afección pueden llevar a complicaciones graves (Handelsman Y, et al. Endocr Pract 2013; 19: 107-116).

La diacilglicerol O-aciltransferasa (DGAT) cataliza el paso final en la síntesis de triglicéridos (TG) facilitando el enlace de sn-1,2-diacilglicerol (DAG) con una acil-CoA. Hay dos isoformas de DGAT (DGAT1 y DGAT2), y los

estudios indican que tanto DGAT1 como DGAT2 desempeñan funciones importantes en la síntesis de los TG. La DGAT1 se expresa más en intestino delgado y tejido adiposo blanco (WAT), mientras que la DGAT2 se expresa principalmente en hígado y WAT (Cases S, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 13018-13023; Cases S, et al. J Biol Chem 2001, 276: 38870-38876). Aunque tanto la DGAT1 como la DGAT2 catalizan las mismas reacciones en la síntesis de los TG con DAG o monoacilglicerol (MAG) y acil-CoA como sustratos, se distinguen funcionalmente no solo por su expresión tisular, sino por sus diferencias en las propiedades catalíticas (Cao J, et al. J Lipid Res 2007, 48: 583-591; Cheng D, et al. J Biol Chem 2008; 283: 29802-29811), localización subcelular (Stone SJ, et al. J Biol Chem 2004; 279: 11767-11776) y regulación fisiológica (Meegalla RL, et al. Biochem Biophys Res Commun 2002, 298: 317-323). Por ejemplo, la supresión de DGAT2, pero no de DGAT1, mediante el tratamiento con oligonucleótidos antisentido mejoró la esteatosis hepática y los niveles de lípidos en sangre independientemente de la adiposidad en modelos de obesidad en roedores y los datos indicaron que estos efectos estaban relacionados con la disminución de la síntesis de lípidos hepática (Yu XX, et al., Hepatología 2005, 42: 362-371; Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos US 2013/123331).

Estos estudios demuestran que la inhibición de DGAT2 puede mejorar la NAFLD/NASH, así como el perfil metabólico de pacientes con síndromes de lipodistrofia reduciendo los triglicéridos, mejorando la sensibilidad a la insulina y disminuyendo la esteatosis hepática.

Sumario

Las presentes realizaciones proporcionadas en la presente están dirigidas a compuestos y composiciones potentes y/o tolerables útiles para tratar, prevenir, mejorar o ralentizar la progresión de NAFLD, como NASH, así como síndromes de lipodistrofia, como lipodistrofia parcial.

Varias realizaciones proporcionadas en la presente están dirigidas a varios compuestos antisentido que son más potentes y eficaces que los oligonucleótidos antisentido de una solicitud publicada anteriormente, WO 2005/019418. Varias realizaciones proporcionadas en la presente están dirigidas a compuestos y composiciones que son potentes y tolerables.

Descripción detallada

En la presente, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Como se usa en la presente, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye" así como otras formas, como "incluye" e "incluido", no es limitativo. Además, términos como "elemento" o "componente" abarcan tanto elementos y componentes que comprenden una unidad como elementos y componentes que comprenden más de una subunidad, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Se entiende que la secuencia expuesta en cada SEQ ID NO en los ejemplos contenidos en la presente es independiente de cualquier modificación en una fracción de azúcar, un enlace internucleosídico o una nucleobase. Como tales, los compuestos antisentido definidos por una SEQ ID NO pueden comprender, independientemente, una o más modificaciones a una fracción de azúcar, un enlace internucleosídico o una nucleobase. Los compuestos antisentido descritos por el número ISIS (ISIS N°) indican una combinación de secuencia de nucleobases, modificación química y motivo.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

"2'-desoxinucleósido" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar furanosilo 2'-H(H), como se encuentra en los ácidos desoxirribonucleicos (ADN) de origen natural. En ciertas realizaciones, un 2'-desoxinucleósido puede comprender una nucleobase modificada o puede comprender una nucleobase de ARN (por ejemplo, uracilo).

"2'-O-metoxietilo" (también 2'-MOE y 2'-O(CH₂)₂-OCH₃) se refiere a una modificación de O-metoxi-etilo en la posición 2' de un anillo de azúcar, por ejemplo, un anillo de furanosa. Un azúcar modificado con 2'-O-metoxietilo es un azúcar modificado.

"Nucleósido 2'-MOE" (también nucleósido 2'-O-metoxietilo) significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar modificada con 2'-MOE.

"Nucleósido 2'-sustituido" o "nucleósido 2'-modificado" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-sustituida o 2'-modificada. Como se usa en la presente, "2'-sustituido" o "2'-modificado" en referencia a una fracción de azúcar significa una fracción de azúcar furanosilo que comprende un grupo sustituyente 2' distinto de H u OH.

"Sitio objetivo 3' " se refiere al nucleótido de un ácido nucleico objetivo que es complementario al nucleótido más 3' de un compuesto antisentido particular.

"Sitio objetivo 5' " se refiere al nucleótido de un ácido nucleico objetivo que es complementario al nucleótido más 5' de un compuesto antisentido particular.

5 "5-metilcitosina" significa una citosina modificada con un grupo metilo unido a la posición 5. Una 5-metilcitosina es una nucleobase modificada.

10 "Aproximadamente" significa dentro del $\pm 10\%$ de un valor. Por ejemplo, si se afirma, "los compuestos afectaron por lo menos a aproximadamente el 70% de la inhibición de DGAT2", se da a entender que los niveles de DGAT2 se inhiben dentro de un intervalo del 60% y el 80%.

15 "Administración" o "administrar" se refiere a vías de introducción de un compuesto o composición proporcionados en la presente a un individuo para realizar su función prevista. Un ejemplo de una vía de administración que puede usarse incluye, pero no se limita a, administración parenteral, como inyección o infusión subcutánea, intravenosa o intramuscular.

20 "Administrado concomitantemente" o "administración conjunta" significa la administración de dos o más compuestos de cualquier manera en la que los efectos farmacológicos de ambos se manifiesten en el paciente. La administración concomitante no requiere que ambos agentes se administren en una única composición farmacéutica, en la misma forma de dosificación, por la misma vía de administración o al mismo tiempo. No es necesario que los efectos de ambos agentes se manifiesten al mismo tiempo. Los efectos solo necesitan superponerse durante un período de tiempo y no necesitan ser coextensivos. La administración concomitante o coadministración abarca la administración en paralelo o secuencialmente.

25 "Mejora" se refiere a una disminución de por lo menos un indicador, signo o síntoma de una enfermedad, trastorno o afección asociada. En ciertas realizaciones, la mejora incluye un retraso o ralentización en la progresión de uno o más indicadores de una afección o enfermedad. La gravedad de los indicadores puede determinarse mediante medidas subjetivas u objetivas, que son conocidas por los expertos en la técnica.

30 "Animal" se refiere a un animal humano o no humano que incluyen, pero no se limitan a, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, cerdos y primates no humanos que incluyen, pero no se limitan a, monos y chimpancés.

35 "Actividad antisentido" significa cualquier actividad detectable o medible atribuible a la hibridación de un compuesto antisentido con su ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, la actividad antisentido es una disminución en la cantidad o expresión de un ácido nucleico objetivo o proteína codificada por dicho ácido nucleico objetivo en comparación con los niveles de ácido nucleico objetivo o niveles de proteína objetivo en ausencia del compuesto antisentido para el objetivo.

40 "Compuesto antisentido" significa un compuesto que comprende un oligonucleótido antisentido y, opcionalmente, una o más características adicionales, como un grupo conjugado o un grupo terminal. Los ejemplos de compuestos antisentido incluyen compuestos de cadena sencilla y cadena doble. Los ejemplos son oligonucleótidos antisentido, ribozimas, ARNip, ARNhc, ARNmc y compuestos basados en ocupación.

45 "Inhibición antisentido" significa la reducción de los niveles de ácido nucleico objetivo en presencia de un compuesto antisentido complementario a un ácido nucleico objetivo en comparación con los niveles de ácido nucleico objetivo en ausencia del compuesto antisentido.

50 Los "mecanismos antisentido" son todos aquellos mecanismos que implican la hibridación de un compuesto con el ácido nucleico objetivo, en donde el resultado o efecto de la hibridación es la degradación del objetivo o la ocupación del objetivo con el estancamiento concomitante de la maquinaria celular que implica, por ejemplo, la transcripción o el corte y empalme.

55 "Oligonucleótido antisentido" significa un oligonucleótido que tiene una secuencia de nucleobases que es complementaria a un ácido nucleico objetivo o una región o segmento del mismo. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido antisentido puede hibridar específicamente con un ácido nucleico objetivo o una región o segmento del mismo.

60 "Nucleósido bicíclico" o "BNA" significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar bicíclico. Como se usa en la presente, "azúcar bicíclico" o "fracción de azúcar bicíclico" significa una fracción de azúcar modificado que comprende dos anillos, en donde el segundo anillo se forma a través de un puente que conecta dos de los átomos en el primer anillo formando de este modo una estructura bicíclica. En ciertas realizaciones, el primer anillo de la fracción de azúcar bicíclico es una fracción de furanosilo. En ciertas realizaciones, la fracción de azúcar bicíclico no comprende una fracción de furanosilo.

65 "Grupo de ramificación" significa un grupo de átomos que tiene por lo menos 3 posiciones que son capaces de

formar enlaces covalentes con por lo menos 3 grupos. En ciertas realizaciones, un grupo de ramificación proporciona una pluralidad de sitios reactivos para conectar ligandos atados a un oligonucleótido a través de un conector conjugado y/o una fracción escindible.

5 "Fracción de direccionamiento celular" significa un grupo conjugado o porción de un grupo conjugado que es capaz de unirse a un tipo de célula particular o tipos de células particulares.

"Porción escindible" significa un enlace o grupo de átomos que se escinde en condiciones fisiológicas, por ejemplo, dentro de una célula, un animal o un humano.

10 "cEt" o "etilo restringido" significa una fracción de azúcar bicíclico que comprende un puente que conecta el carbono 4' y el carbono 2', en donde el puente tiene la fórmula: 4'-CH(CH₃)-O-2'.

15 "Modificación química" significa una diferencia química en un compuesto en comparación con su contrapartida de origen natural. Las modificaciones químicas de los oligonucleótidos incluyen modificaciones de nucleósidos (incluyendo modificaciones de fracciones de azúcar y modificaciones de nucleobases) y modificaciones de enlaces internucleosídicos. En referencia a un oligonucleótido, la modificación química no incluye diferencias solo en la secuencia de nucleobases.

20 "Región químicamente distinta" se refiere a una región de un compuesto antisentido que es de algún modo químicamente diferente de otra región del mismo compuesto antisentido. Por ejemplo, una región que tiene nucleótidos de 2'-O-metoxietilo es químicamente distinta de una región que tiene nucleótidos sin modificaciones de 2'-O-metoxietilo.

25 "Compuestos antisentido quiméricos" significa compuestos antisentido que tienen por lo menos 2 regiones químicamente distintas, cada posición teniendo una pluralidad de subunidades.

30 "Enlace escindible" significa cualquier enlace químico capaz de dividirse. En ciertas realizaciones, un enlace escindible se selecciona entre: una amida, una poliamida, un éster, un éter, uno o ambos ésteres de un fosfodiéster, un éster de fosfato, un carbamato, un disulfuro o un péptido.

"Fracción escindible" significa un enlace o grupo de átomos que se escinde en condiciones fisiológicas, por ejemplo, dentro de una célula, un animal o un humano.

35 "Complementario" en referencia a un oligonucleótido significa que la secuencia de nucleobases de dicho oligonucleótido o una o más regiones del mismo coincide con la secuencia de nucleobases de otro oligonucleótido o ácido nucleico o una o más regiones del mismo cuando las dos secuencias de nucleobases están alineadas en direcciones opuestas. Las coincidencias de nucleobase o las nucleobases complementarias, como se describe en la presente, se limitan a adenina (A) y timina (T), adenina (A) y uracilo (U), citosina (C) y guanina (G) y 5-metil citosina (mC) y guanina (G) a menos que se especifique lo contrario. Los oligonucleótidos y/o ácidos nucleicos complementarios no necesitan tener complementariedad de nucleobases en cada nucleósido y pueden incluir uno o más malapareamientos de nucleobases. Por el contrario, "completamente complementario" o "100% complementario" en referencia a oligonucleótidos significa que tales oligonucleótidos tienen coincidencias de nucleobases en cada nucleósido sin ningún malapareamiento de nucleobases.

40 "Grupo conjugado" significa un grupo de átomos que está unido directa o indirectamente a un compuesto original, por ejemplo, un oligonucleótido.

50 "Conector conjugado" significa un grupo de átomos que conecta un grupo conjugado a un compuesto original, por ejemplo, un oligonucleótido.

"Nucleósido de etilo restringido" (también nucleósido cEt) significa un nucleósido que comprende una fracción de azúcar bicíclico que comprende un puente 4'-CH(CH₃)-O-2'.

55 "Contiguo" en el contexto de un oligonucleótido se refiere a nucleósidos, nucleobases, fracciones de azúcar o enlaces internucleosídicos que están inmediatamente adyacentes entre sí. Por ejemplo, "nucleobases contiguas" significa nucleobases que están inmediatamente adyacentes entre sí.

60 "Diseño" o "Diseñado para" se refieren al proceso de diseño de un compuesto oligomérico que hibrida específicamente con una molécula de ácido nucleico seleccionada.

65 "DGAT2" significa cualquier ácido nucleico o proteína de DGAT2. "Ácido nucleico de DGAT2" significa cualquier ácido nucleico que codifica DGAT2. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un ácido nucleico de DGAT2 incluye una secuencia de ADN que codifica DGAT2, una secuencia de ARN transcrita a partir de ADN que codifica DGAT2 (incluyendo ADN genómico que comprende intrones y exones), incluyendo una secuencia de ARN que

no codifica proteínas (es decir, no codificante) y una secuencia de ARNm que codifica DGAT2. "ARNm de DGAT2" significa un ARNm que codifica una proteína de DGAT2.

"Inhibidor específico de DGAT2" se refiere a cualquier agente capaz de inhibir específicamente la expresión o la actividad del ARN de DGAT2 y/o la proteína de DGAT2 a nivel molecular. Por ejemplo, los inhibidores específicos de DGAT2 incluyen ácidos nucleicos (incluyendo compuestos antisentido), péptidos, anticuerpos, moléculas pequeñas y otros agentes capaces de inhibir la expresión del ARN de DGAT2 y/o proteína de DGAT2.

"Dosis" significa una cantidad específica de un agente farmacéutico proporcionado en una única administración o en un período de tiempo específico. En ciertas realizaciones, una dosis puede administrarse en dos o más bolos, comprimidos o inyecciones. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, donde se desea la administración subcutánea, la dosis deseada puede requerir un volumen que no se acomoda fácilmente con una única inyección. En tales realizaciones, pueden usarse dos o más inyecciones para lograr la dosis deseada. En ciertas realizaciones, una dosis puede administrarse en dos o más inyecciones para minimizar la reacción en el sitio de la inyección en un individuo. En otras realizaciones, el agente farmacéutico se administra por infusión durante un período de tiempo prolongado o continuamente. Las dosis pueden expresarse como la cantidad de agente farmacéutico por hora, día, semana o mes.

El "régimen de dosificación" es una combinación de dosis diseñadas para lograr uno o más efectos deseados.

"Compuesto antisentido de cadena doble" significa un compuesto antisentido que comprende dos compuestos oligoméricos que son complementarios entre sí y forman un dúplex, y en donde uno de dichos compuestos oligoméricos comprende un oligonucleótido antisentido.

"Cantidad eficaz" significa la cantidad de compuesto suficiente para lograr un resultado fisiológico deseado en un individuo que necesita el agente. La cantidad eficaz puede variar entre individuos dependiendo de la salud y condición física del individuo a tratar, el grupo taxonómico de los individuos a tratar, la formulación de la composición, la evaluación de la condición médica del individuo y otros factores relevantes.

"Eficacia" significa la capacidad de producir un efecto deseado.

La "expresión" incluye todas las funciones mediante las cuales la información codificada de un gen se convierte en estructuras presentes y operativas en una célula. Tales estructuras incluyen, pero no se limitan a, los productos de transcripción y traducción.

"Completamente modificado" en referencia a un oligonucleótido significa un oligonucleótido modificado en el que se modifica cada nucleósido. "Modificado uniformemente" en referencia a un oligonucleótido significa un oligonucleótido completamente modificado en el que por lo menos una modificación de cada nucleósido es la misma. Por ejemplo, los nucleósidos de un oligonucleótido uniformemente modificado pueden tener cada uno una modificación 2'-MOE pero diferentes modificaciones de nucleobases, y los enlaces internucleosídicos pueden ser diferentes.

"Gapmer" significa un compuesto antisentido quimérico en el que una región interna que tiene una pluralidad de nucleósidos que se coloca entre regiones externas que tienen uno o más nucleósidos, en donde los nucleósidos que comprenden la región interna son químicamente distintos del nucleósido o nucleósidos que comprenden las regiones externas. A la región interna puede hacerse referencia como "hueco" y a las regiones externas puede hacerse referencia como "alas". En ciertas realizaciones, la estructura de un gapmer puede soportar la escisión de la RNasa H.

"Hibridación" significa el emparejamiento o apareamiento de oligonucleótidos y/o moléculas de ácidos nucleicos complementarias. Aunque no se limita a un mecanismo particular, el mecanismo más común de hibridación implica enlaces de hidrógeno, que pueden ser enlaces de hidrógeno de Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen inverso, entre nucleobases complementarias. En ciertas realizaciones, las moléculas de ácidos nucleicos complementarias incluyen, pero no se limitan a, un compuesto antisentido y un objetivo de ácido nucleico. En ciertas realizaciones, las moléculas de ácidos nucleicos complementarias incluyen, pero no se limitan a, un oligonucleótido antisentido y un objetivo de ácido nucleico.

"Identificar a un animal que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad, trastorno y/o afección" significa identificar a un animal que ha sido diagnosticado con la enfermedad, trastorno y/o afección o identificar a un animal predispuesto a desarrollar la enfermedad, trastorno y/o afección. Dicha identificación puede lograrse mediante cualquier método, incluyendo la evaluación del historial médico de un individuo y las pruebas o evaluaciones clínicas estándar.

"Inmediatamente adyacente" significa que no hay elementos intermedios entre los elementos inmediatamente adyacentes del mismo tipo (por ejemplo, no hay nucleobases intermedias entre nucleobases adyacentes).

"Individuo" significa un animal humano o no humano seleccionado para tratamiento o terapia.

"Inhibir la expresión o actividad" se refiere a una reducción, bloqueo de la expresión o actividad con respecto a la expresión o actividad en una muestra de control o no tratada, y no indica necesariamente una eliminación total de expresión o actividad.

"Enlace internucleosídico" significa un grupo o enlace que forma un enlace covalente entre nucleósidos adyacentes en un oligonucleótido. Tal como se usa en la presente, "enlace internucleosídico modificado" significa cualquier enlace internucleosídico distinto de un enlace internucleosídico de fosfato de origen natural. Los enlaces no fosfato de origen natural se denominan en la presente enlaces internucleosídicos modificados. "Enlace fosforotioato" significa un enlace entre nucleósidos en donde el enlace fosfodiéster de un enlace fosfato se modifica reemplazando uno de los átomos de oxígeno que no forman puente con un átomo de azufre. Un enlace fosforotioato es un enlace internucleosídico modificado.

Los oligonucleótidos antisentido "alargados" son aquellos que tienen uno o más nucleósidos adicionales con respecto a un oligonucleótido antisentido divulgado en la presente; por ejemplo, un oligonucleótido original.

"Azúcar modificado linealmente" o "fracción de azúcar modificada linealmente" significa una fracción de azúcar modificada que comprende una modificación acíclica o que no forma puente. Tales modificaciones lineales son distintas de las modificaciones de azúcar bicíclicas.

"Desoxinucleósido enlazado" significa una base de ácido nucleico (A, G, C, T, U) sustituida por desoxirribosa enlazada por un éster de fosfato para formar un nucleótido.

Los "nucleósidos enlazados" son nucleósidos que están conectados en una secuencia continua (es decir, no hay nucleósidos adicionales presentes entre los que están enlazados).

Como se usa en la presente, "malapareamiento" o "no complementario" significa una nucleobase de un primer oligonucleótido que no es complementaria a la nucleobase correspondiente de un segundo oligonucleótido o ácido nucleico objetivo cuando el primer y el segundo oligonucleótido están alineados. Por ejemplo, una nucleobase universal, la inosina y la hipoxantina, son capaces de hibridar con por lo menos una nucleobase pero todavía están malapareadas o no son complementarias con respecto a la nucleobase con la que hibridan. Como otro ejemplo, una nucleobase de un primer oligonucleótido que no es capaz de hibridar con la nucleobase correspondiente de un segundo oligonucleótido o ácido nucleico objetivo cuando el primer y segundo oligonucleótidos están alineados es una nucleobase malapareada o no complementaria.

"Nucleobase modificada" significa cualquier nucleobase que no sea adenina, citosina, guanina, timidina o uracilo. Una "nucleobase no modificada" significa las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) y uracilo (U). Una "base universal" es una nucleobase que puede emparejarse con cualquiera de las cinco nucleobases no modificadas.

"Nucleósido modificado" significa un nucleósido que tiene, independientemente, una fracción de azúcar modificado y/o una nucleobase modificada.

"Nucleótido modificado" significa un nucleótido que tiene, independientemente, una fracción de azúcar modificado, un enlace internucleosídico modificado o una nucleobase modificada.

"Oligonucleótido modificado" significa un oligonucleótido que comprende por lo menos un enlace internucleosídico modificado, un azúcar modificado y/o una nucleobase modificada.

"Modular" se refiere a cambiar o ajustar una característica en una célula, tejido, órgano u organismo. Por ejemplo, modular el ARN de DGAT2 puede significar aumentar o disminuir el nivel de ARN de DGAT2 y/o proteína DGAT2 en una célula, tejido, órgano u organismo. Un "modulador" efectúa el cambio en la célula, tejido, órgano u organismo. Por ejemplo, un compuesto antisentido de DGAT2 puede ser un modulador que disminuye la cantidad de ARN de DGAT2 y/o proteína de DGAT2 en una célula, tejido, órgano u organismo.

"Monómero" se refiere a una unidad individual de un oligómero. Los monómeros incluyen, pero no se limitan a, nucleósidos y nucleótidos, ya sean de origen natural o modificados.

"Motivo" significa el patrón de fracciones de azúcar modificadas y/o no modificadas, nucleobases y/o enlaces internucleosídicos, en un oligonucleótido.

"Natural" o "de origen natural" significa que se encuentra en la naturaleza. "Enlace internucleosídico de origen natural" significa un enlace fosfodiéster de 3' a 5'. "Fracción de azúcar natural" se refiere a una fracción de azúcar

que se encuentra en el ADN (2'-H) o en el ARN (2'-OH). "Nucleobase de origen natural" significa las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) y uracilo (U). "Nucleobase no complementaria" se refiere a un par de nucleobases que no forman enlaces de hidrógeno entre sí ni apoyan de otro modo la hibridación.

5

"Ácido nucleico" se refiere a moléculas compuestas de nucleótidos monoméricos. Un ácido nucleico incluye, pero no se limita a, ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ácidos nucleicos de cadena sencilla y ácidos nucleicos de cadena doble.

10

"Nucleobase" significa una fracción heterocíclica capaz de emparejarse con una base de otro ácido nucleico.

"Secuencia de nucleobases" significa el orden de nucleobases contiguas independientemente de cualquier azúcar, enlace y/o modificación de nucleobase.

15

"Nucleósido" significa un compuesto que comprende una nucleobase y una fracción de azúcar. La nucleobase y la fracción de azúcar están cada uno, independientemente, no modificado o modificado.

"Nucleótido" significa un nucleósido que tiene un grupo fosfato enlazado covalentemente a la porción de azúcar del nucleósido.

20

"Compuesto oligomérico" significa un compuesto que comprende un oligonucleótido y, opcionalmente, una o más características adicionales, como un grupo conjugado o un grupo terminal. Los ejemplos de compuestos oligoméricos incluyen compuestos de cadena sencilla y de cadena doble como compuestos antisentido, oligonucleótidos antisentido, ribozimas, ARNip, ARNhc, ARNmc y compuestos basados en ocupación.

25

"Oligonucleósido" significa un oligonucleótido en el que los enlaces internucleosídicos no contienen un átomo de fósforo.

30

"Oligonucleótido" significa un polímero de nucleósidos enlazados, cada uno de los cuales puede estar modificado o no modificado, independientemente uno de otro.

"Oligonucleótido original" significa un oligonucleótido cuya secuencia se usa como base del diseño para más oligonucleótidos de secuencia similar pero con diferentes longitudes, motivos y químicas. Los oligonucleótidos de nuevo diseño pueden tener la misma secuencia o superposición que el oligonucleótido original.

35

"Administración parenteral" significa administración a través de inyección o infusión. La administración parenteral incluye la administración subcutánea, la administración intravenosa, la administración intramuscular, la administración intraarterial, la administración intraperitoneal o la administración intracraneal, por ejemplo, la administración intratecal o intracerebroventricular.

40

"Portador o diluyente farmacéuticamente aceptable" significa un medio o diluyente adecuado para su uso en la administración a un animal. Por ejemplo, un portador farmacéuticamente aceptable puede ser una solución acuosa estéril, como PBS o agua para inyección.

45

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de compuestos fisiológica y farmacéuticamente aceptables, como compuestos oligoméricos o compuestos antisentido, es decir, sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto original y no imparten efectos toxicológicos no deseados al mismo.

50

"Agente farmacéutico" significa un compuesto que proporciona un beneficio terapéutico cuando se administra a un individuo.

"Composición farmacéutica" significa una mezcla de compuestos adecuados para su administración a un individuo. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender uno o más compuestos o sales de los mismos y una solución acuosa estéril.

55

"Enlace fosforotioato" significa un enlace internucleosídico modificado entre nucleósidos donde el enlace fosfodiéster se modifica reemplazando uno de los átomos de oxígeno que no forman puente con un átomo de azufre.

60

"Fracción de fósforo" significa un grupo de átomos que comprende un átomo de fósforo. En ciertas realizaciones, una fracción de fósforo comprende un mono-, di- o trifosfato, o fosforotioato.

65

"Porción" significa un número definido de nucleobases contiguas (es decir, enlazadas) de un ácido nucleico. En ciertas realizaciones, una porción es un número definido de nucleobases contiguas de un ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, una porción es un número definido de nucleobases contiguas de un compuesto

oligomérico.

"Prevenir" se refiere a retrasar o detener el inicio, el desarrollo o la progresión de una enfermedad, trastorno o afección por un período de tiempo de minutos a indefinidamente. Prevenir también puede significar reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección.

"Profármaco" significa una forma de un compuesto que, cuando se administra a un individuo, se metaboliza a otra forma. En ciertas realizaciones, la forma metabolizada es la forma activa, o más activa, del compuesto (por ejemplo, fármaco).

"Cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico que proporciona un beneficio profiláctico o preventivo a un animal.

"RefSeq N°" es una combinación única de letras y números asignados a una secuencia para indicar que la secuencia es para un transcrito objetivo particular (por ejemplo, gen objetivo). Tal secuencia e información sobre el gen objetivo (colectivamente, el registro del gen) puede encontrarse en una base de datos de secuencias genéticas. Las bases de datos de secuencias genéticas incluyen la base de datos de secuencias de referencia del NCBI, GenBank, el Archivo Europeo de Nucleótidos y el Banco de datos de ADN de Japón (los tres últimos forman la Colaboración internacional de Bases de Datos de Secuencias de Nucleótidos o INSDC).

"Región" se define como una porción del ácido nucleico objetivo que tiene por lo menos una estructura, función o característica identificable.

"Ribonucleótido" significa un nucleótido que tiene un hidroxilo en la posición 2' de la porción de azúcar del nucleótido.

"Compuesto de ARNi" significa un compuesto oligomérico que actúa, por lo menos en parte, a través de RISC o Ago2 para modular un ácido nucleico objetivo y/o una proteína codificada por un ácido nucleico objetivo. Los compuestos de ARNi incluyen, pero no se limitan a, ARNi de cadena doble, ARN de cadena sencilla (ARNmc) y microARN, incluyendo imitadores de microARN. El término compuesto de ARNi excluye los oligonucleótidos antisentido que actúan a través de la ARNasa H.

"Segmento" se define como una porción más pequeña o una subporción de una región dentro de un compuesto antisentido, un oligonucleótido o un ácido nucleico objetivo.

"Efectos secundarios" se refiere a enfermedades y/o afecciones fisiológicas atribuibles a un tratamiento distinto de los efectos deseados. En ciertas realizaciones, los efectos secundarios incluyen reacciones en el sitio de la inyección, anomalías en las pruebas de función hepática, anomalías en la función renal, toxicidad hepática, toxicidad renal, anomalías en el sistema nervioso central, miopatías y malestar general. Por ejemplo, el aumento de los niveles de aminotransferasa en suero puede indicar toxicidad hepática o anomalías en la función hepática. Por ejemplo, el aumento de la bilirrubina puede indicar toxicidad hepática o anomalías en la función hepática.

"Cadena sencilla" en referencia a un compuesto antisentido o compuesto oligomérico significa que hay un oligonucleótido en el compuesto. "Auto-complementario" en referencia a un compuesto antisentido o compuesto oligomérico significa un compuesto que por lo menos hibrida parcialmente consigo mismo. Un compuesto que consiste de un compuesto antisentido u oligomérico, en donde el oligonucleótido del compuesto es autocomplementario, es un compuesto de cadena sencilla. Un compuesto oligomérico o antisentido de cadena sencilla puede ser capaz de unirse a un compuesto complementario para formar un dúplex.

Los "sitios", como se usa en la presente, se definen como posiciones únicas de nucleobases dentro de un ácido nucleico objetivo.

"Ralentiza la progresión" significa disminución en el desarrollo de dicha enfermedad.

"Específicamente hibridable" se refiere a un compuesto antisentido que tiene un grado suficiente de complementariedad entre un oligonucleótido antisentido y un ácido nucleico objetivo para inducir un efecto deseado, a la vez que muestra efectos mínimos o nulos sobre los ácidos nucleicos no objetivo.

"Inhibir específicamente" un ácido nucleico objetivo significa reducir o bloquear la expresión del ácido nucleico objetivo a la vez que se muestran menos, mínimos o ningún efecto sobre la reducción de ácidos nucleicos no objetivo y no indica necesariamente una eliminación total de la expresión del ácido nucleico objetivo.

"Fracción de azúcar" se refiere a un grupo de átomos que pueden enlazar una nucleobase con otro grupo, como un enlace internucleosídico, un grupo conjugado o un grupo terminal. En ciertas realizaciones, una fracción de azúcar se une a una nucleobase para formar un nucleósido. Como se usa en la presente, "fracción de azúcar no

modificado" o "azúcar no modificado" significa una fracción de furanosilo 2'-OH(H) como se encuentra en el ARN, o una fracción 2'-H(H) como se encuentra en el ADN. Las fracciones de azúcar no modificadas tienen un hidrógeno en cada una de las posiciones 1', 3' y 4', un oxígeno en la posición 3' y dos hidrógenos en la posición 5'. Como se usa en la presente, "fracción de azúcar modificada" o "azúcar modificado" significa una fracción de furanosilo que comprende un sustituyente que no es hidrógeno en lugar de por lo menos un hidrógeno de una fracción de azúcar no modificada, o un sustituto de azúcar. En ciertas realizaciones, una fracción de azúcar modificada es una fracción de azúcar 2'-sustituido. Tales fracciones de azúcar modificadas incluyen azúcares bicíclicos y azúcares modificados linealmente.

"Sustituto de azúcar" se refiere a una fracción de azúcar modificado que tiene una fracción diferente al furanosilo que puede enlazar una nucleobase a otro grupo, como un enlace internucleosídico, un grupo conjugado o un grupo terminal. Los nucleósidos modificados que comprenden sustitutos de azúcar pueden incorporarse en una o más posiciones dentro de un oligonucleótido. En ciertas realizaciones, tales oligonucleótidos son capaces de hibridar con compuestos oligoméricos o ácidos nucleicos complementarios.

"Sinergia" o "sinergizar" se refiere a un efecto de una combinación que es mayor que la suma de los efectos de cada componente solo.

"Gen objetivo" se refiere a un gen que codifica un objetivo.

"Ácido nucleico objetivo", "ARN objetivo", "transcrito de ARN objetivo" y "ácido nucleico objetivo" significan un ácido nucleico capaz de ser el objetivo de compuestos antisentido.

"Direccionamiento" significa el proceso de diseño y selección de un compuesto antisentido que hibridará específicamente con un ácido nucleico objetivo e inducirá un efecto deseado.

"Región objetivo" significa una porción de un ácido nucleico objetivo a la que se dirigen uno o más compuestos antisentido.

"Segmento objetivo" significa la secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico objetivo al que se dirige un compuesto antisentido. El "sitio objetivo 5'" se refiere al nucleótido más 5' de un segmento objetivo. El "sitio objetivo 3'" se refiere al nucleótido más 3' de un segmento objetivo.

"Grupo terminal" significa un grupo químico o grupo de átomos que está enlazado covalentemente a un extremo terminal de un oligonucleótido.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto, agente farmacéutico o composición que proporciona un beneficio terapéutico a un individuo.

"Tratar" se refiere a la administración de un compuesto o composición farmacéutica a un animal para lograr una alteración o mejora de una enfermedad, trastorno o afección en el animal.

Las nucleobases "no modificadas" significan las bases de purina adenina (A) y guanina (G), y las bases de pirimidina timina (T), citosina (C) y uracilo (U).

"Nucleótido no modificado" significa un nucleótido compuesto de nucleobases, fracciones de azúcar y enlaces internucleosídicos de origen natural. En ciertas realizaciones, un nucleótido no modificado es un nucleótido de ARN (es decir, β -D-ribonucleótidos) o un nucleótido de ADN (es decir, β -D-desoxirribonucleótido).

Ciertas realizaciones

Ciertas realizaciones proporcionan métodos, compuestos y composiciones para inhibir la expresión de DGAT2 (DGAT2).

Ciertas realizaciones proporcionan compuestos antisentido dirigidos a un ácido nucleico de DGAT2. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico de DGAT2 tiene la secuencia expuesta en la RefSeq N° NM_032564.3 (divulgada en la presente como SEQ ID NO: 1) o los nucleótidos 5669186 a 5712008 de la RefSeq N° NT_033927.5 (divulgada en la presente como SEQ ID NO: 2). En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido es un oligonucleótido de cadena sencilla.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende por lo menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido es un oligonucleótido de cadena sencilla.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende por lo menos 9, por lo menos 10, por lo menos 11 o por lo menos 12 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido es un oligonucleótido de cadena sencilla.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido es un oligonucleótido de cadena sencilla.

Ciertas realizaciones proporcionan un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido es un oligonucleótido de cadena sencilla.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido o los oligonucleótidos antisentido se dirigen a 26711-26802 de un ácido nucleico de DGAT2. En ciertos aspectos, los compuestos antisentido o los oligonucleótidos antisentido se dirigen dentro de los nucleótidos 26711-26802 de un ácido nucleico de DGAT2 que tiene la secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 2 (nucleótidos 5669186 a 5712008 de RefSeq N° NT_033927.5). En ciertos aspectos, los compuestos antisentido u oligonucleótidos antisentido tienen por lo menos una porción de nucleobases contiguas de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 complementaria a una porción de igual longitud dentro de los nucleótidos 26711-26802 de un ácido nucleico de DGAT2 que tiene la secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 2 (nucleótidos 5669186 a 5712008 de la RefSeq N° NT_033927.5).

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido o los oligonucleótidos antisentido se dirigen a una región de un ácido nucleico de DGAT2 que tiene la secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 2 dentro de las nucleobases 26711-26799, 26711-26730, 26721-26740, 26755-26744, 26778-26797, 26779 -26798, 26755-26798 y 26780-26799. En ciertos aspectos, los compuestos antisentido o los oligonucleótidos antisentido se dirigen a por lo menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 nucleobases contiguas dentro de las regiones de nucleobase mencionadas anteriormente.

En ciertas realizaciones, las siguientes regiones de nucleótidos de la SEQ ID NO: 2, cuando son objetivo de compuestos antisentido u oligonucleótidos, muestran por lo menos un 60% de inhibición: 9930-9949, 9953-9973, 9959-9978, 9961-9981, 9970-9992, 9975-9994, 9984-10003, 10040-10059, 10043-10063, 10045-10064, 10046-10065, 10049-10068, 10054-10073, 10160-10179, 10209-10229, 10212-10231, 10214-10235, 10217-10236, 10218-10238, 10327-10346, 10389-10413, 10490-10511, 10522-10548, 10530-10549, 10531-10551, 10533-10553, 10645-10669, 10651-10670, 10653-10673, 10655-10674, 10656-10675, 10657-10676, 10658-10680, 10662-10681, 10663-10684, 10666-10685, 10667-10684, 10670-10689, 10702-10721, 10727-10747, 10729-10748, 10730-10750, 10733-10755, 10737-10756, 10742-10761, 10763-10782, 10814-10835, 10817-10836, 10818-10837, 10940-10964, 11008-11027, 11074-11097, 11123-11150, 11158-11182, 11168-11187, 11170-11190, 11171-11197, 11199-11218, 11200-11220, 11209-11228, 11318-11342, 11413-11432, 11559-11578, 11594-11618, 11707-11731, 11872-11891, 11920-11939, 12247-12266, 12285-12304, 12549-12573, 12671-12695, 12806-12826, 12839-12863, 12890-12909, 12927-12961, 13098-13117, 13212-13231, 13239-13258, 13441-13461, 13921-13945, 13962-13996, 14177-14201, 14194-14218, 14239-14258, 14385-14404, 14457-14522, 14504-14527, 14537-14556, 14648-14697, 14715-14790, 14715-14739, 14735-14764, 14746-14765, 14749-14774, 14756-14779, 14765-14789, 14771-14790, 14807-14831, 14852-14871, 14882-14901, 14953-15015, 14997-15065, 15041-15107, 15041-15092, 15083-15107, 15178-15197, 15214-15243, 15219-15243, 15248-15276, 15255-15276, 15292-15311, 15318-15338, 15321-15342, 15353-15372, 15368-15392, 15514-15533, 15573-15665, 15573-15597, 15729-15753, 15804-15828, 15814-15833, 15876-15900, 15876-15896, 15933-15962, 15933-15954, 15991-16010, 16046-16073, 16082-16124, 16237-16256, 16288-16314, 16288-16478, 16308-16329, 16428-16478, 16510-16529, 16808-16855, 16808-16828, 16811-16855, 16898-16921, 17007-17031, 17038-17057, 17207-17229, 17269-17298, 17273-17294, 17328-17357, 17420-17444, 17450-17471, 17530-17559, 17328-17559, 17960-17989, 18078-18097, 18155-18176, 18155-18198, 18177-18200, 18225-18305, 18306-18327, 18309-18330, 18312-18330, 18312-18332, 18315-18344, 18329-18355, 18379-18398, 18417-18446, 18430-18451, 1818450-18473, 18470-18494, 18581-18601, 18583-18605, 18581-18611, 18588-18611, 18821-18850, 18821-18847, 18836-18899, 18890-18914, 18898-18919, 19013-19037, 19013-19040, 19360-19411, 19363-19383, 19804-19823, 19909-19932, 19987-20009, 20232-20256, 20296-20325, 20462-20481, 20541-20560, 20668-20692, 20775-20797, 20779-20797, 20817-20841, 20828-20863, 20878-20897, 20956-20979, 21046-21120, 21091-21120, 21164-21203, 21164-21188, 21374-21403, 21659-21678, 21708-21727, 21765-21784, 21933-21955, 22153-22191, 22153-22175, 22158-22179, 22167-22191, 22439-22463, 22547-22567, 22770-22790, 22770-22795, 22775-22795, 22835-22870, 22841-22865, 22881-22901, 22885-22905, 22889-22910, 23095-23115, 23098-23119, 23099-23119, 23128-23157, 23179-23251, 23238-23258, 23240-23260, 23242-23262, 23429-23449, 23480-23566, 23547-23581, 23553-23573, 23555-23576, 23562-23586, 23597-23616, 23641-23670, 24123-24144, 24123-24147, 24202-24223, 24202-24241, 24799-25039, 24799-24847, 25018-2509, 25023-25053, 25026-25053, 25069-25092, 25069-25114, 25077-25104, 25088-25114, 25183-25205, 25183-25217, 25198-25217, 25226-25250, 25226-25265, 25236-25260, 25244-25291, 25312-25394, 25380-25400, 25717-25736, 25782-25860, 25845-25866, 25866-25935, 25919-25939,

5 25950-25971, 25954-25973, 25981-26030, 26102-26126, 26162-26220, 26300-26324, 26331-26372, 26363-26405, 26389-26409, 26396-26420, 26479-26504, 26516-26550, 26534-26555, 26534-26560, 26540-26560, 26610-26634, 26620-26640, 26626-26648, 26620-26664, 26633-26655, 26640-26664, 26716-26740, 26716-26799, 26755-26799, 26786-26807, 26789-26809, 26786-26809, 26811-26831, 26849-26869, 26869-26898, 26883-26903, 26926-26943, 27046-27075, 27106-27130, 27174-27230, 27221-27241, 27226-27258, 27241-27265, 27249-27269, 27367-27406, 27367-27402, 27386-27406, 27638-27664, 27769-27791, 27775-27810, 27852-27877, 28026-28049, 28128-28154, 28462-28492, 28475-28508, 28516-28542, 28584-28605, 28804-28826, 29010-29035, 29143-29167, 29151-29180, 29196-29218, 29244-29268, 29253-29282, 29361-29383, 29369-29391, 29450-29495, 29480-29504, 29538-29654, 29673-29697, 29681-29702, 29781-29801, 29804-29828, 29827-29847, 29832-29852, 29838-29858, 29844-29878, 10 30484-30504, 30524-30548, 30554-30588, 30669-30731, 30972-30997, 30984-31005, 31551-31571, 31554-31584, 31794-31818, 31932-31952, 31936-31956, 31939-31963, 31946-31971, 32115-32136, 32119-32140, 32130-32159, 32175-32201, 32428-32454, 32436-32467, 32459-32479, 32463-32489, 32474-32495, 32480-32529, 32586-32638, 32621-32641, 32756-32776, 32801-32825, 32816-32840, 33070-33180, 33176-33199, 33182-33202, 33411-33433, 33572-33601, 33729-33759, 33846-33876, 33860-33882, 33866-33886, 34063-34117, 34211-34232, 34686-34710, 15 34739-34887, 34901-34950, 35263-35292, 35277-35302, 35322-35346, 35408-35433, 35421-35441, 35438-35457, 35665-35685, 36246-36267, 36250-36270, 36253-36274, 36258-36281, 36268-36531, 36516-36537, 36573-36597, 36581-36603, 36632-36666, 36677-36698, 36682-36702, 36689-36757, 36742-36772, 36841-36874, 36846-36874, 36865-37041, 37054-37073, 37838-37858, 39668-39694, 39684-39705, 39820-39840, 39830-39852, y 40909-40933.

20 En ciertas realizaciones, las siguientes regiones de nucleótidos de la SEQ ID NO: 2, cuando son objetivo de compuestos antisentido u oligonucleótidos, muestran por lo menos un 70% de inhibición: 9971-9991, 9975-9994, 9984-10003, 10040-10059, 10044-10063, 10045-10064, 10049-10068, 10054-10179, 10210-10229, 10214-10234, 10216-10235, 10217-10236, 10218-10237, 10327-10346, 10490-10509, 10491-10511, 10522-10541, 10528-10548, 25 10530-10549, 10531-10550, 10532-10551, 10533-10553, 10536-10555, 10537-10556, 10645-10664, 10647-10666, 10649-10669, 10653-10673, 10655-10674, 10656-10675, 10657-10676, 10658-10677, 10659-10679, 10661-10680, 10662-10681, 10663-10683, 10665-10684, 10666-10685, 10667-10686, 10668-10687, 10670-10689, 10672-10691, 10702-10721, 10727-10747, 10729-10748, 10730-10750, 10732-10751, 10733-10752, 10734-10753, 10735-10754, 10737-10756, 10742-10756, 10742-10761, 10763-10782, 10815-10835, 10817-10836, 10818-10837, 10819-10840, 30 10940-10959, 10941-10960, 10942-10961, 10944-10963, 11008-11027, 11074-11093, 11075-11094, 11076-11095, 11078-11097, 11124-11146, 11128-11147, 11129-11148, 11130-11149, 11131-11177, 11159-11178, 11160-11179, 11161-11180, 11168-11187, 11170-11190, 11172-11191, 11173-11192, 11174-11196, 11180-11218, 11200-11219, 11201-11221, 11203-11222, 11204-11220, 11209-11228, 11323-11342, 11413-11432, 11559-11578, 11599-11618, 11872-11891, 112285-12304, 12549-12568, 12806-12826, 12809-12828, 12927-12946, 12942-12961, 13441-13461, 35 13926-13945, 14182-14201, 14194-14213, 14196-14216, 14239-14258, 14385-14404, 14462-14522, 14504-14523, 14505-14524, 14506-14527, 14537-14556, 14648-14667, 14649-14668, 14650-14669, 14651-14670, 14658-14682, 14664-14683, 14665-14684, 14666-14686, 14668-14687, 14673-14739, 14741-14764, 14746-14765, 14749-14774, 14756-14775, 14757-14779, 14765-14784, 14767-14786, 14769-14789, 14771-14790, 14772-14793, 14807-14831, 14852-15005, 14992-15012, 14995-15015, 14997-15016, 14998-15017, 14999-15020, 15011-15040, 15073-15092, 40 15214-15233, 15219-15243, 15248-15269, 15248-15276, 15251-15270, 15252-15272, 15254-15273, 15255-15274, 15256-15276, 15321-15342, 15573-15595, 15578-15665, 15729-15748, 15809-15828, 15876-15895, 15881-15952, 15991-16066, 16051-16070, 16053-16102, 16289-16309, 16292-16312, 16310-16329, 16248-16448, 16432-16451, 16438-16457, 16808-16828, 16811-16830, 16813-16832, 16815-16835, 16828-16852, 16836-16855, 16898-16917, 16900-16921, 17007-17027, 17207-17227, 17210-17229, 17274-17294, 17328-17347, 17330-17352, 17450-17549, 45 17960-17979, 18155-18175, 18157-18176, 18160-18180, 18162-18181, 18163-18182, 18164-18183, 18165-18184, 18166-18185, 18172-18193, 18175-18194, 18176-18194, 18176-18195, 18178-18199, 18181-18200, 18225-18244, 18235-18305, 18307-18327, 18309-18328, 18310-18330, 18312-18332, 18315-18337, 18320-18340, 18322-18341, 18323-18342, 18324-18343, 18325-18347, 18330-18355, 18379-18436, 18418-18437, 18419-18438, 18420-18439, 18422-18441, 18431-18451, 18450-18469, 18451-18470, 18452-18471, 18470-18489, 18581-18600, 18582-18601, 50 18583-18602, 18584-18604, 18588-18610, 18828-18847, 18829-18848, 18831-18850, 18869-18888, 18870-18889, 18899-18919, 19013-19032, 19016-19035, 19018-19037, 19020-19039, 19360-19380, 19364-19383, 19911-19932, 19987-20008, 20232-20251, 20298-20317, 20300-20325, 20668-20689, 20672-20692, 20775-20796, 20780-20800, 20822-20841, 20829-20851, 20837-20857, 20840-20862, 20958-20979, 21164-21183, 21384-21403, 21933-21952, 22155-22175, 22439-22463, 22548-22567, 22549-22568, 22771-22790, 22772-22791, 22773-22792, 22846-22865, 55 22886-22905, 22888-22907, 22889-22908, 23095-23115, 23098-23117, 23099-23119, 23128-23147, 23138-23157, 23184-23251, 23238-23258, 23242-23261, 23243-23262, 23244-23263, 23245-23264, 23246-23262, 23305-23324, 23426-23446, 23430-23449, 23551-23570, 23552-23571, 23553-23572, 23554-23573, 23557-23576, 23562-23586, 23641-23665, 24123-24142, 24799-24897, 25019-25038, 25023-25042, 25026-25045, 25028-25092, 25075-25094, 25077-25101, 25085-25104, 25088-25202, 25186-25205, 25193-25212, 25198-25250, 25236-25255, 25245-25291, 60 25312-25394, 25380-25399, 25429-25448, 25717-25808, 25841-25860, 25846-25865, 25900-25928, 25911-25930, 25913-25935, 25920-25971, 25981-26026, 26010-26030, 26102-26121, 26165-26186, 26169-26219, 26300-26324, 26353-26372, 26358-26377, 26363-26404, 26389-26409, 26397-26416, 26479-26498, 26482-26503, 26516-26535, 26517-26536, 26518-26537, 26519-26538, 26520-26540, 26526-26550, 26535-26555, 26537-26556, 26538-26557, 26539-26558, 26615-26634, 26620-26640, 26626-26646, 26628-26647, 26629-26648, 26630-26649, 26631-26650, 65 26632-26651, 26633-26652, 26635-26654, 26640-26659, 26711-26730, 26721-26799, 26786-26807, 26811-26830,

26852-26871, 26854-26873, 26869-26898, 26883-26903, 26927-26946, 27050-27075, 27106-27125, 27221-27240, 27228-27247, 27231-27250, 27235-27257, 27241-27265, 27249-27268, 27367-27386, 27377-27396, 27379-27398, 27381-27401, 27383-27402, 27387-27406, 27438-27457, 27639-27658, 27642-27661, 27644-27664, 27769-27790, 27775-27799, 27782-27809, 27853-27877, 28026-28048, 28128-28154, 28463-28484, 28468-28489, 28475-28500, 28516-28542, 28806-28826, 29010-28033, 29140-29159, 29143-29165, 29148-29167, 29154-29177, 29160-29180, 29193-29212, 29196-29218, 29201-29220, 29245-29265, 29253-29272, 29255-29274, 29257-29278, 29262-29282, 29267-29287, 29269-29288, 29271-29290, 29285-29304, 29293-29312, 29295-29314, 29297-29316, 29299-29320, 29301-29322, 29303-29324, 29305-29326, 29307-29328, 29309-29330, 29311-29332, 29313-29334, 29315-29336, 29317-29338, 29319-29340, 29321-29342, 29323-29344, 29325-29346, 29327-29348, 29329-29350, 29331-29352, 29333-29354, 29335-29356, 29337-29358, 29339-29360, 29341-29362, 29343-29364, 29345-29366, 29347-29368, 29349-29370, 29351-29372, 29353-29374, 29355-29376, 29357-29378, 29359-29380, 29361-29382, 29363-29384, 29365-29386, 29367-29388, 29369-29390, 29371-29392, 29373-29394, 29375-29396, 29377-29398, 29379-29400, 29381-29402, 29383-29404, 29385-29406, 29387-29408, 29389-29410, 29391-29412, 29393-29414, 29395-29416, 29397-29418, 29399-29420, 29401-29422, 29403-29424, 29405-29426, 29407-29428, 29409-29430, 29411-29432, 29413-29434, 29415-29436, 29417-29438, 29419-29440, 29421-29442, 29423-29444, 29425-29446, 29427-29448, 29429-29450, 29431-29452, 29433-29454, 29435-29456, 29437-29458, 29439-29460, 29441-29462, 29443-29464, 29445-29466, 29447-29468, 29449-29470, 29451-29472, 29453-29474, 29455-29476, 29457-29478, 29459-29480, 29461-29482, 29463-29484, 29465-29486, 29467-29488, 29469-29490, 29471-29492, 29473-29494, 29475-29496, 29477-29498, 29479-29500, 29481-29502, 29483-29504, 29485-29506, 29487-29508, 29489-29510, 29491-29512, 29493-29514, 29495-29516, 29497-29518, 29499-29520, 29501-29522, 29503-29524, 29505-29526, 29507-29528, 29509-29530, 29511-29532, 29513-29534, 29515-29536, 29517-29538, 29519-29540, 29521-29542, 29523-29544, 29525-29546, 29527-29548, 29529-29550, 29531-29552, 29533-29554, 29535-29556, 29537-29558, 29539-29560, 29541-29562, 29543-29564, 29545-29566, 29547-29568, 29549-29570, 29551-29572, 29553-29574, 29555-29576, 29557-29578, 29559-29580, 29561-29582, 29563-29584, 29565-29586, 29567-29588, 29569-29590, 29571-29592, 29573-29594, 29575-29596, 29577-29598, 29579-29600, 29581-29602, 29583-29604, 29585-29606, 29587-29608, 29589-29610, 29591-29612, 29593-29614, 29595-29616, 29597-29618, 29599-29620, 29601-29622, 29603-29624, 29605-29626, 29607-29628, 29609-29630, 29611-29632, 29613-29634, 29615-29636, 29617-29638, 29619-29640, 29621-29642, 29623-29644, 29625-29646, 29627-29648, 29629-29650, 29631-29652, 29633-29654, 29635-29656, 29637-29658, 29639-29660, 29641-29662, 29643-29664, 29645-29666, 29647-29668, 29649-29670, 29651-29672, 29653-29674, 29655-29676, 29657-29678, 29659-29680, 29661-29682, 29663-29684, 29665-29686, 29667-29688, 29669-29690, 29671-29692, 29673-29694, 29675-29696, 29677-29698, 29679-29700, 29681-29702, 29683-29704, 29685-29706, 29687-29708, 29689-29710, 29691-29712, 29693-29714, 29695-29716, 29697-29718, 29699-29720, 29701-29722, 29703-29724, 29705-29726, 29707-29728, 29709-29730, 29711-29732, 29713-29734, 29715-29736, 29717-29738, 29719-29740, 29721-29742, 29723-29744, 29725-29746, 29727-29748, 29729-29750, 29731-29752, 29733-29754, 29735-29756, 29737-29758, 29739-29760, 29741-29762, 29743-29764, 29745-29766, 29747-29768, 29749-29770, 29751-29772, 29753-29774, 29755-29776, 29757-29778, 29759-29780, 29761-29782, 29763-29784, 29765-29786, 29767-29788, 29769-29790, 29771-29792, 29773-29794, 29775-29796, 29777-29798, 29779-29799, 29781-29800, 29783-29802, 29785-29804, 29787-29806, 29789-29808, 29791-29810, 29793-29812, 29795-29814, 29797-29816, 29799-29818, 29801-29820, 29803-29822, 29805-29824, 29807-29826, 29809-29828, 29811-29830, 29813-29832, 29815-29834, 29817-29836, 29819-29838, 29821-29840, 29823-29842, 29825-29844, 29827-29846, 29829-29848, 29831-29850, 29833-29852, 29835-29854, 29837-29856, 29839-29858, 29841-29860, 29843-29862, 29845-29864, 29847-29866, 29849-29868, 29851-29870, 29853-29872, 29855-29874, 29857-29876, 29859-29878, 29861-29880, 29863-29882, 29865-29884, 29867-29886, 29869-29888, 29871-29890, 29873-29892, 29875-29894, 29877-29896, 29879-29898, 29881-29900, 29883-29902, 29885-29904, 29887-29906, 29889-29908, 29891-29910, 29893-29912, 29895-29914, 29897-29916, 29899-29918, 29901-29920, 29903-29922, 29905-29924, 29907-29926, 29909-29928, 29911-29930, 29913-29932, 29915-29934, 29917-29936, 29919-29938, 29921-29940, 29923-29942, 29925-29944, 29927-29946, 29929-29948, 29931-29950, 29933-29952, 29935-29954, 29937-29956, 29939-29958, 29941-29960, 29943-29962, 29945-29964, 29947-29966, 29949-29968, 29951-29970, 29953-29972, 29955-29974, 29957-29976, 29959-29978, 29961-29980, 29963-29982, 29965-29984, 29967-29986, 29969-29988, 29971-30000, 29973-30002, 29975-30004, 29977-30006, 29979-30008, 29981-30010, 29983-30012, 29985-30014, 29987-30016, 29989-30018, 29991-30020, 29993-30022, 29995-30024, 29997-30026, 29999-30028, 30001-30030, 30003-30032, 30005-30034, 30007-30036, 30009-30038, 30011-30040, 30013-30042, 30015-30044, 30017-30046, 30019-30048, 30021-30050, 30023-30052, 30025-30054, 30027-30056, 30029-30058, 30031-30060, 30033-30062, 30035-30064, 30037-30066, 30039-30068, 30041-30070, 30043-30072, 30045-30074, 30047-30076, 30049-30078, 30051-30080, 30053-30082, 30055-30084, 30057-30086, 30059-30088, 30061-30090, 30063-30092, 30065-30094, 30067-30096, 30069-30098, 30071-30100, 30073-30102, 30075-30104, 30077-30106, 30079-30108, 30081-30110, 30083-30112, 30085-30114, 30087-30116, 30089-30118, 30091-30120, 30093-30122, 30095-30124, 30097-30126, 30099-30128, 30101-30130, 30103-30132, 30105-30134, 30107-30136, 30109-30138, 30111-30140, 30113-30142, 30115-30144, 30117-30146, 30119-30148, 30121-30150, 30123-30152, 30125-30154, 30127-30156, 30129-30158, 30131-30160, 30133-30162, 30135-30164, 30137-30166, 30139-30168, 30141-30170, 30143-30172, 30145-30174, 30147-30176, 30149-30178, 30151-30180, 30153-30182, 30155-30184, 30157-30186, 30159-30188, 30161-30190, 30163-30192, 30165-30194, 30167-30196, 30169-30198, 30171-30200, 30173-30202, 30175-30204, 30177-30206, 30179-30208, 30181-30210, 30183-30212, 30185-30214, 30187-30216, 30189-30218, 30191-30220, 30193-30222, 30195-30224, 30197-30226, 30199-30228, 30201-30230, 30203-30232, 30205-30234, 30207-30236, 30209-30238, 30211-30240, 30213-30242, 30215-30244, 30217-30246, 30219-30248, 30221-30250, 30223-30252, 30225-30254, 30227-30256, 30229-30258, 30231-30260, 30233-30262, 30235-30264, 30237-30266, 30239-30268, 30241-30270, 30243-30272, 30245-30274, 30247-30276, 30249-30278, 30251-30280, 30253-30282, 30255-30284, 30257-30286, 30259-30288, 30261-30290, 30263-30292, 30265-30294, 30267-30296, 30269-30298, 30271-30300, 30273-30302, 30275-30304, 30277-30306, 30279-30308, 30281-30310, 30283-30312, 30285-30314, 30287-30316, 30289-30318, 30291-30320, 30293-30322, 30295-30324, 30297-30326, 30299-30328, 30301-30330, 30303-30332, 30305-30334, 30307-30336, 30309-30338, 30311-30340, 30313-30342, 30315-30344, 30317-30346, 30319-30348, 30321-30350, 30323-30352, 30325-30354, 30327-30356, 30329-30358, 30331-30360, 30333-30362, 30335-30364, 30337-30366, 30339-30368, 30341-30370, 30343-30372, 30345-30374, 30347-30376, 30349-30378, 30351-30380, 30353-30382, 30355-30384, 30357-30386, 30359-30388, 30361-30390, 30363-30392, 30365-30394, 30367-30396, 30369-30398, 30371-30400, 30373-30402, 30375-30404, 30377-30406, 30379-30408, 30381-30410, 30383-30412, 30385-30414, 30387-30416, 30389-30418, 30391-30420, 30393-30422, 30395-30424, 30397-30426, 30399-30428, 30401-30430, 30403-30432, 30405-30434, 30407-30436, 30409-30438, 30411-30440, 30413-30442, 30415-30444, 30417-30446, 30419-30448, 30421-30450, 30423-30452, 30425-30454, 30427-30456, 30429-30458, 30431-30460, 30433-30462, 30435-30464, 30437-30466, 30439-30468, 30441-30470, 30443-30472, 30445-30474, 30447-30476, 30449-30478, 30451-30480, 30453-30482, 30455-30484, 30457-30486, 30459-30488, 30461-30490, 30463-30492, 30465-30494, 30467-30496, 30469-30498, 30471-30500, 30473-30502, 30475-30504, 30477-30506, 30479-30508, 30481-30510, 30483-30512, 30485-30514, 30487-30516, 30489-30518, 30491-30520, 30493-30522, 30495-30524, 30497-30526, 30499-30528, 30501-30530, 30503-30532, 30505-30534, 30507-30536, 30509-30538, 30511-30540, 30513-30542, 30515-30544, 30517-30546, 30519-30548, 30521-30550, 30523-30552, 30525-30554, 30527-30556, 30529-30558, 30531-30560, 30533-30562, 30535-30564, 30537-30566, 30539-30568, 30541-30570, 30543-30572, 30545-30574, 30547-30576, 30549-30578, 30551-30580, 30553-30582, 30555-30584, 30557-30586, 30559-30588, 30561-30590, 30563-30592, 30565-30594, 30567-30596, 30569-30598, 30571-30600, 30573-30602, 30575-30604, 30577-30606, 30579-30608, 30581-30610, 30583-30612, 30585-30614, 30587-30616, 30589-30618, 30591-30620, 30593-30622, 30595-30624, 30597-30626, 30599-30628, 30601-30630, 30603-30632, 30605-30634, 30607-30636, 30609-30638, 30611-30640, 30613-30642, 30615-30644, 30617-30646, 30619-30648, 30621-30650, 30623-30652, 30625-30654, 30627-30656, 30629-30658, 30631-30660, 30633-30662, 30635-30664, 30637-30666, 30639-30668, 30641-30670, 30643-30672, 30645-30674, 30647-30676, 30649-30678, 30651-30680, 30653-30682, 30655-30684, 30657-30686, 30659-30688, 30661-30690, 30663-30692, 30665-30694, 30667-30696, 30669-30698, 30671-30700, 30673-30702, 30675-30704, 30677-30706, 30679-30708, 30681-30710, 30683-30712, 30685-30714, 30687-30716, 30689-30718, 30691-30720, 30693-30722, 30695-30724, 30697-30726, 30699-30728, 30701-30730, 30703-30732, 30705-30734, 30707-30736, 30709-30738, 30711-30740, 30713-30742, 30715-30744, 30717-30746, 30719-30748, 30721-30750, 30723-30752, 30725-30754, 30727-30756, 30729-30758, 30731-30760, 30733-30762, 30735-30764, 30737-30766, 30739-30768, 30741-30770, 30743-30772, 30745-30774, 30747-30776, 30749-30778, 30751-30780, 30753-30782, 30755-30784, 30757-30786, 30759-30788, 30761-30790, 30763-30792, 30765-30794, 30767-30796, 30769-30798, 30771-30800, 30773-30802, 30775-30804, 30777-30806, 30779-30808, 30781-30810, 30783-30812, 30785-30814, 30787-30816, 30789-30818, 30791-30820, 30793-30822, 30795-30824, 30797-30826, 30799-30828, 30801-30830, 30803-30832, 30805-30834, 30807-30836, 30809-30838, 30811-30840, 30813-30842, 30815-30844, 30817-30846, 30819-30848, 30821-30850, 30823-30852, 30825-30854, 30827-30856, 30829-30858, 30831-30860, 30833-30862, 30835-30864, 30837-30866, 30839-30868, 30841-30870, 30843-30872, 30845-30874, 30847-30876, 30849-30878, 30851-30880, 30853-30882, 30855-30884, 30857-30886, 30859-30888, 30861-30890, 30863-30892, 30865-30894, 30867-30896, 30869-30898, 30871-30900, 30873-30902, 30875-30904, 30877-30906, 30879-30908, 30881-30910, 30883-30912, 30885-30914, 30887-30916, 30889-30918, 30891-30920, 30893-30922, 30895-30924, 30897-30926, 30899-30928, 30901-30930, 30903-30932, 30905-30934, 30907-30936, 30909-30938, 30911-30940, 30913-30942, 30915-30944, 30917-30946, 30919-30948, 30921-30950, 30923-30952, 30925-30954, 30927-30956, 30929-30958, 30931-30960, 30933-30962, 30935-30964, 30937-30966, 30939-30968, 30941-30970, 30943-30972, 30945-30974, 30947-30976, 30949-30978, 30951-30980, 30953-30982, 30955-30984, 30957-30986, 30959-30988, 30961-30990, 30963-30992, 30965-30994, 30967-30996, 30969-30998, 30971-31000, 30973-31002, 30975-31004, 30977-31006, 30979-31008, 30981-31010, 30983-31012, 30985-31014, 30987-31016, 30989-31018, 30991-31020, 30993-31022, 30995-31024, 30997-31026, 30999-31028, 31001-31030, 31003-31032, 31005-31034, 31007-31036, 31009-31038, 31011-31040, 31013-31042, 31015-31044, 31017-31046, 31019-31048, 31021-31050, 31023-31052, 31025-31054, 31027-31056, 31029-31058, 31031-31060, 31033-31062, 31035-31064, 31037-31066, 31039-31068, 31041-31070, 31043-31072, 31045-31074, 31047-31076, 31049-31078, 31051-31080, 31053-31082, 31055-31084, 31057-31086, 31059-31088, 31061-31090, 31063-31092, 31065-31094, 31067-31096, 31069-31098, 31071-31100, 31073-31102, 31075-31104, 31077-31106, 31079-31108, 31081-31110, 31

32479, 32461-32480, 32462-32481, 32463-32482, 32464-32483, 32465-32484, 32466-32485, 32467-32486, 32468-32487, 32469-32488, 32470-32489, 32476-32495, 32477-32496, 32480-32499, 32619-32638, 32620-32639, 32621-32640, 32623-32642, 32645-32664, 32752-32771, 32753-32772, 32757-32776, 32816-32835, 33179-33199, 33181-33200, 33182-33201, 33412-33433, 33729-33749, 33866-33885, 34211-34231, 34739-34758, 34931-34950, 35436-35456, 35666-35685, 36247-36266, 36249-36268, 36250-36269, 36251-36270, 36252-36271, 36253-36272, 36258-36277, 36354-36373, 36409-36428, 36512-36531, 36517-36536, 36583-36602, 36680-36699, 36681-36700, 36841-36860, 36846-36865, 39670-39689, y 39832-39851.

En ciertas realizaciones, las siguientes regiones de nucleótidos de la SEQ ID NO: 2, cuando son objetivo de compuestos antisentido u oligonucleótidos, muestran por lo menos un 90% de inhibición: 32447-32466, 32452-32471, 32460-32479, 32462-32481, 32464-32483, 32465-32484, 32466-32485, 32467-32486, 32468-32487, 32619-32638, 32620-32639, 32753-32772, 36250-36269, 36517-36536, 32432-32451, 32431-32450, 30483-30502, 29828-29847, 29011-29030, 28026-28045, 29011-29030, 29828-29847, 30483-30502, 32431-32450, 32432-32451, 32447-32466, 32452-32471, 32460-32479, 32462-32481, 32464-32483, 32465-32484, 32466-32485, 32467-32486, 32468-32487, 32619-32638, 32620-32639, 32753-32772, 36250-36269, 36252-36271, 36409-36428, y 36517-36536.

En ciertas realizaciones, los siguientes compuestos antisentido u oligonucleótidos antisentido se dirigen a una región de un ácido nucleico de DGAT2 y logran una inhibición de por lo menos el 60% de un ARNm de DGAT2, ISIS NO: 413236, 413284, 413391, 413399, 413413, 413422, 413433, 413433, 413441, 413446, 423460-423466, 423520-423527, 423601-423604, 472182, 472188, 472189, 472194-472196, 472203-472206, 472208, 472347, 472349-472352, 472398, 483803, 483811-483814, 483816-483818, 483821-483823, 483825-483835, 483838-483842, 483846-483848, 483852, 483853, 483862, 483866, 483868-483875, 483879, 483886-483890, 483892, 483895, 483897-483903, 483906-483913, 483916-483929, 483932-483934, 483936, 483942, 483948-483950, 483952, 483954, 483956, 483961, 483968-483973, 483975-483979, 483981, 483983-483989, 483992-483997, 484001, 484002, 484004-484006, 484008-484013, 484015-484017, 484019, 484020, 484028, 484030, 484031, 484041, 484049, 484050, 484054-484057, 484063-484065, 484069-484073, 484081-484083, 484085, 484089, 484094, 484097-484107, 484110, 484111, 484114-484119, 484123, 484125-484127, 484129-484137, 484139-484142, 484145-484149, 484152, 484154, 484156-484159, 484161, 484162, 484164, 484165, 484167-484172, 484178-484182, 484184, 484185, 484188, 484190-484198, 484202-484204, 484209-484211, 484213, 484215, 484217-484221, 484227, 484231, 484232, 484234, 484235, 484237, 484240-484243, 484248-484250, 484257, 484263, 484265-484271, 484273-484276, 484281-484285, 484290, 484292, 484293, 484298, 484299, 484301, 484302, 484310, 484319-484325, 484327, 484336, 484338, 484342-484344, 484346-484357, 484359, 484362-484365, 484368, 484370-484387, 484390, 484404, 484411, 495425, 495428, 495429, 495430, 495436, 495438, 495440-495459, 495461-495473, 495475, 495476, 495479-495492, 495495-495511, 495514-495545, 495548-495580, 495584, 495585, 495587-495594, 495596-495626, 495630-495639, 495641-495644, 495648-495651, 495656, 495657, 495660-495662, 495664-495667, 495669-495671, 495676, 495677, 495684-495689, 495692-495707, 495711, 495713, 495714, 495717-495732, 495734, 495736-495739, 495742-495757, 495762-495766, 495772-495774, 495781-495786, 495788, 495789, 495791, 495793-495797, 495799, 495800, 495804, 495808-495813, 495817-495844, 495847-495860, 495862-495870, 495873-495883, 495886, 495899-495904, 495909, 495911-495914, 495918, 495920-495923, 495955, 495957, 495958, 495983, 495992, 496004, 496009, 496010, 496012, 496033, 500841, 500843, 500844, 500852, 500859, 500866, 500867, 500870, 500871, 500892, 500895, 500912, 500913, 500928, 500929, 500934, 500935, 500942, 500944-500946, 500950, 500953, 500957, 500960, 500961, 500966, 500974, 500975, 500979, 500982, 500985, 500986, 500989, 500990, 500994, 500995, 500997, 500998, 501004, 501007, 501008, 501016, 501018-501020, 501025, 501026, 501029-501031, 501033-501035, 501037-501041, 501043, 501055, 501061, 501062, 501064, 501067-501070, 501076, 501093-501098, 501100, 501103, 501104, 501106, 501108, 501111, 501117-501119, 501122-501130, 501140, 501154, 501155, 501158, 501165, 501171, 501176, 501177, 501182-501184, 501193, 501194, 501199, 501200, 501209, 501210, 501212-501214, 501217, 501224, 501227-501230, 501240, 501241, 501244, 501247-501249, 501254, 501256, 501264, 501270, 501287, 501289, 501290, 501297, 501319, 501322, 501326, 501332, 501335, 501342, 501345, 501353, 501357, 501370, 501382-501406, 501410-501412, 501414, 501426-501431, 501434-501443, 501445-501457, 501831, 501835, 501837, 501838, 501849-501853, 501855, 501861, 501867, 501871, 501880, 501883, 501884, 501886-501890, 501900, 501903, 501916, 501932-501934, 501944, 501946, 501947, 501950, 501951, 501957, 501959, 501960, 501966, 501968, 501976, 501977, 501979, 501981-501983, 501991, 501996, 502011, 502013-502015, 502019, 502024-502028, 502031, 502034, 502036-502042, 502045, 502046, 502050, 502053, 502055, 502056, 502062, 502065, 502068-502070, 502083-502085, 502095-502100, 502102, 502106, 502110, 502113, 502114, 502117, 502119, 502120, 502122, 502124, 502127, 502131, 502135, 502144, 502146, 502149, 502150, 502154-502156, 502158, 502163, 502164, 502167, 502172-502176, 502179, 502186, 502189, 502191, 502192, 502194, 502204, 502206, 502215, 502220, 502223, 502228, 502236, 502314, 502319, 502320, 502322, 502334, 502336, 507663, 507665, 507667, 507669, 507675, 507677, 507679, 507684, 507689-507696, 507705, 507709-507719, 507724, 507726, 522363, 522365, 522366, 522368-522375, 522383-522386, 522389, 522391, 522395, 522396, 522398-522413, 522416-522422, 522424-522440, 522442-522452, 522454, 522456, 522457, 522461-522467, 522469-522474, 522478-522490, 522492-522513, 522516-522518, 522521, 522522, 522525, 522529, 522530, 522533-522535, 522540-522550, 522552-522558, 522561-522565, 522573, 522577-522582, 522586-522593, 522597, 522598, 522602-522614, 522617-522625, 522627-522639, 522642-522645, 522657-522663, 522666-522668, 522671-522684, 522686-522702, 522704-522728, 522732, 522733, 522738-522740, 522744-

522749, 522754, 522757-522761, 522763-522771, 522776-522778, 522780, 522782-522785, 522788-522797, 522801-522803, 522805, 522807-522809, 522813, 522821-522824, 522829-522831, 522835-522839, 522842, 522844, 522846-522850, 522852-522854, 522856, 522857, 522865-522873, 522875-522880, 522887-522897-522899, 522901, 522904-522906, 522909, 522913, 522914, 522917, 522924, 522925, 522927, 522931-522935, 522939-522943, 522945-522950, 522956, 522964, 522965, 522970, 522977-522982, 522986, 522987, 522996, 522997, 523000-523002, 523015, 523016, 523022, 523025-523027, 525388, 525391, 525394, 525395, 525399, 525401-525405, 525414-525416, 525419, 525420, 525423, 525424, 525431, 525434-525436, 525441-525444, 525450, 525461, 525468-525474, 525477, 525479, 525480, 525484, 525485, 525488-525491, 525498-525501, 525504-525507, 525511-525518, 525520, 525528, 525535-525537, 525539, 525541, 525542, 525544, 525547-525558, 525565, 525577-525579, 525606, 525609-525612, 525619, 525631, 525632, 525649, 525650, 525658, 525683, 525687, 525688, 525690, 525705-525711, 525733, 525737, 525740, 525741, y 525754.

En ciertas realizaciones, los siguientes compuestos antisentido u oligonucleótidos antisentido se dirigen a una región de un ácido nucleico de DGAT2 y logran una inhibición de por lo menos el 60% de un ARNm de DGAT2, SEQ ID NO: 20, 38, 39, 41, 46-48, 61-64, 68, 69, 74, 75, 76, 103, 120, 121, 122, 131, 134, 144, 145, 150, 152, 153, 154, 181, 182, 183, 202-204, 221, 225, 226, 229, 236, 237, 246, 247, 251, 259, 262, 272, 277-280, 283, 383, 391, 405, 414, 425, 433, 438, 450, 452, 453, 455-479, 482-496, 504-507, 509-511, 514-516, 518-528, 531-535, 539-541, 545, 546, 555, 559, 561-568, 574, 575, 577, 578, 583, 584, 589, 594-596, 597, 601, 607, 608, 613-615, 622-625, 627, 652, 653, 660, 674, 706, 709-711, 718-720, 726, 738, 740-745, 749-752, 754-756, 758-769, 774, 789, 793, 794, 807-812, 815, 819, 820, 839, 841-846, 848-852, 878-880, 884, 885, 889, 890, 892-895, 897, 899, 900, 902, 904, 907, 910, 913-916, 923, 935-940, 960-964, 968, 972-977, 979-981, 983-985, 988, 991-1010, 1014, 1015, 1017, 1018, 1020, 1023-1025, 1032-1034, 1036-1038, 1040, 1043-1049, 1051-1054, 1057-1061, 1065, 1071-1073, 1078-1080, 1083, 1084, 1092-1098, 1103, 1107, 1108, 1117, 1118, 1136, 1141, 1142, 1148, 1149, 1153, 1155, 1159, 1165, 1172-1176, 1178, 1181, 1183-1189, 1192-1199, 1202-1215, 1218-1220, 1222, 1228, 1234-1236, 1238, 1240, 1242, 1247, 1254-1259, 1261-1265, 1267, 1269-1275, 1278-1283, 1287, 1288, 1290-1292, 1294-1299, 1301-1303, 1305, 1306, 1314, 1316, 1317, 1327, 1335, 1336, 1340-1343, 1349-1351, 1355-1359, 1367-1369, 1371, 1375, 1380, 1383-1393, 1396, 1397, 1400-1405, 1409, 1411-1413, 1415-1423, 1425-1428, 1431-1435, 1438, 1440, 1442-1445, 1447, 1448, 1450, 1451, 1453-1458, 1464-1468, 1470, 1471, 1474, 1476-1484, 1488-1490, 1495-1497, 1499, 1501, 1503-1507, 1513, 1517, 1518, 1520, 1521, 1523, 1526-1529, 1534-1536, 1543, 1549, 1551-1557, 1559-1562, 1567-1571, 1576, 1578, 1579, 1584, 1585, 1587, 1588, 1596, 1605-1611, 1613, 1622, 1624, 1628-1630, 1632-1643, 1645, 1648-1651, 1654, 1656-1673, 1676, 1677, 1690, 1697, 1698, 1701-1703, 1709, 1711, 1713-1746, 1748, 1749, 1752-1765, 1768-1784, 1787-1818, 1821-1853, 1857, 1858, 1860-1867, 1869-1899, 1903-1912, 1914-1917, 1921-1924, 1929, 1930, 1933-1935, 1937-1940, 1942-1944, 1949, 1950, 1957-1962, 1965-1980, 1984, 1986, 1987, 1990-2005, 2007, 2009-2012, 2015-2030, 2035-2039, 2045-2047, 2054-2059, 2061, 2062, 2064, 2066-2070, 2072, 2073, 2077, 2081-2086, 2090-2117, 2120-2133, 2135-2143, 2146-2156, 2159, 2172-2177, 2182, 2184-2187, 2191, 2193-2196, 2228, 2230, 2231, 2256, 2265, 2272, 2282, 2283, 2285, 2306, 2308, 2310-2334, 2338-2340, 2342, 2350, 2351, 2354-2359, 2362-2371, 2373-2385, 2402, 2405, 2409, 2415, 2418, 2425, 2428, 2436, 2440, 2453, 2465-2468, 2478, 2479, 2482, 2485-2487, 2492, 2494, 2502, 2508, 2525, 2527, 2528, 2535, 2543, 2544, 2547, 2554, 2560, 2565, 2566, 2571-2573, 2582, 2583, 2588, 2589, 2598, 2599, 2601-2603, 2606, 2613, 2615, 2632-2637, 2639, 2642, 2643, 2645, 2647, 2650, 2656-2658, 2661-2669, 2679, 2691, 2692, 2694, 2695, 2701, 2704, 2705, 2713, 2715-2717, 2722, 2723, 2726, 2727, 2728, 2730-2732, 2734-2739, 2748, 2754, 2755, 2757, 2760-2763, 2779, 2780, 2785, 2786, 2793, 2795-2797, 2801, 2804, 2808, 2811, 2812, 2817, 2825, 2826, 2830, 2833, 2836, 2837, 2840, 2841, 2846, 2848, 2849, 2857, 2864, 2871, 2872, 2875, 2876, 2897, 2900, 2917, 2918, 2929, 2933, 2935, 2936-2951, 2953, 2959, 2965, 2969, 2978, 2981, 2982, 2984-2988, 2998, 3001, 3014, 3030-3032, 3042, 3044, 3045, 3048, 3049, 3055, 3057, 3058, 3064, 3066, 3074, 3075, 3077, 3079, 3080, 3081, 3089, 3094, 3109, 3111-3113, 3117, 3122-3126, 3129, 3132, 3134-3140, 3143, 3144, 3148, 3151, 3153, 3154, 3160, 3163, 3166-3168, 3172-3174, 3181-3183, 3193-3198, 3200, 3204, 3208, 3211, 3212, 3215, 3217, 3218, 3220, 3222, 3225, 3229, 3233, 3242, 3244, 3247, 3248, 3252-3254, 3256, 3261, 3262, 3265, 3270-3274, 3277, 3284, 3287, 3289, 3290, 3292, 3302, 3304, 3313, 3318, 3321, 3326, 3334, 3388, 3390, 3392, 3393, 3396, 3398, 3404, 3408, 3410, 3412, 3417, 3418, 3420, 3422-3429, 3432, 3434, 3438, 3442-3452, 3464, 3466, 3468, 3470, 3471, 3473-3480, 3488-3491, 3494, 3496, 3500, 3501, 3503-3518, 3521-3527, 3529-3545, 3547-3557, 3559, 3561, 3562, 3566-3572, 3574-3579, 3583-3595, 3597-3618, 3621-3623, 3626, 3627, 3630, 3634, 3635, 3638-3640, 3645-3655, 3657-3663, 3666-3670, 3678, 3682-3687, 3691-3698, 3702, 3703, 3707-3719, 3722-3730, 3732-3744, 3747-3750, 3762-3768, 3771-3773, 3776-3789, 3791-3807, 3809-3833, 3837, 3838, 3843-3845, 3849-3854, 3859, 3862-3866, 3868-3876, 3881-3883, 3885, 3887-3890, 3893-3902, 3906-3908, 3910, 3912-3914, 3918, 3926-3929, 3934-3936, 3940-3944, 3947, 3949, 3951-3955, 3957-3959, 3961, 3962, 3970-3978, 3980-3985, 3992-3995, 3997-4000, 4002-4004, 4006, 4009-4011, 4014, 4018, 4019, 4022, 4029, 4030, 4032, 4036-4040, 4044-4048, 4050-4055, 4061, 4069, 4070, 4075, 4082, 4083, 4085, 4086, 4092, 4095-4097, 4105-4109, 4113, 4114, 4123, 4124, 4127-4129, 4143, 4146, 4149, 4150, 4154, 4156-4160, 4169-4171, 4174, 4175, 4178, 4179, 4186, 4189-4191, 4196-4199, 4205, 4222, 4229-4235, 4238, 4240, 4241, 4245, 4246, 4249-4252, 4259-4262, 4265-4268, 4272-4279, 4281, 4289, 4296-4298, 4300, 4302, 4303, 4305, 4308-4319, 4326, 4338-4340, 4364, 4367, 4368, 4372, 4373, 4380, 4392, 4393, 4410, 4411, 4419, 4444, 4448, 4449, 4451, 4466-4472, 4494, 4498, 4501, 4502, 4515, 4526-4530, 4532-4535, 4537, 4538-4541, 4544-4546, 4556-4573, 4575-4578, 4580-4583, 4588, 4589, 4592-4594, 4596, 4597, 4599-4601, 4604, 4605, 4612-4614, 4616, 4620, 4622-4625, 4634-4636, 4644, 4652, 4655, 4656, 4667-4670, y 4672.

En ciertas realizaciones, los siguientes compuestos antisentido u oligonucleótidos antisentido se dirigen a una región de un ácido nucleico de DGAT2 y logran una inhibición de por lo menos el 70% de un ARNm de DGAT2, ISIS NO: 413236, 413433, 413446, 423437, 423440-423445, 423447, 423449, 423450, 423452-423454, 423460-423465, 423522-423528, 423601-423604, 472204, 472205, 472208, 472349-472351, 483803, 483811-483814, 483816-483818, 483825, 483826, 483828-483835, 483838-483842, 483846, 483848, 483852, 483862, 483866, 483869, 483870, 483872-483875, 483879, 483887-483890, 483892, 483895, 483897-483903, 483908-483913, 483916-483921, 483923, 483924, 483926-483928, 483934, 483948-483950, 483952, 483954, 483968-483970, 483972, 483973, 483975, 483977-483979, 483984-483989, 483992-483994, 483996, 483997, 484001, 484004, 484006, 484010, 484012, 484017, 484019, 484020, 484030, 484031, 484041, 484049, 484056, 484064, 484069, 484070, 484071, 484073, 484082, 484083, 484085, 484089, 484094, 484099-484102, 484104, 484105, 484107, 484110, 484111, 484114-484118, 484126, 484127, 484129-484131, 484133, 484135-484137, 484139-484142, 484145-484148, 484156-484158, 484161, 484167, 484169-484172, 484178, 484180-484182, 484185, 484190, 484192-484194, 484198, 484202-484204, 484209, 484211, 484215, 484217-484220, 484231, 484232, 484235, 484241, 484248, 484249, 484263, 484265, 484267-484271, 484273, 484274, 484276, 484283-484285, 484290, 484292, 484293, 484301, 484302, 484320-484322, 484324, 484327, 484336, 484342-484344, 484346, 484348-484350, 484352, 484353, 484355-484357, 484359, 484368, 484370-484378, 484381-484383, 484390, 495425, 495429, 495430, 495440-495443, 495445-495454, 495456, 495458, 495461-495473, 495476, 495479-495485, 495487-495492, 495495-495499, 495501-495511, 495514-495531, 495533-495545, 495548-495556, 495558, 495560-495566, 495568-495580, 495584, 495585, 495588-495592, 495597-495600, 495602-495610, 495612-495614, 495616-495626, 495631-495633, 495636-495639, 495641-495643, 495649, 495650, 495656, 495657, 495661, 495664, 495666, 495669-495671, 495677, 495685, 495686, 495694, 495695, 495697, 495699-495702, 495705-495707, 495711, 495714, 495718-495720, 495724, 495730, 495731, 495736-495739, 495743-495746, 495748-495754, 495756, 495757, 495762, 495763, 495766, 495772, 495782, 495784, 495785, 495789, 495794, 495795, 495800, 495804, 495808-495813, 495817-495822, 495825-495833, 495835-495837, 495838-495844, 495848-495850, 495852-495857, 495859, 495860, 495867-495869, 495873-495878, 495882, 495899-495902, 495904, 495911, 495912, 495955, 495957, 495958, 495992, 500841, 500844, 500852, 500859, 500867, 500892, 500913, 500928, 500942, 500950, 500953, 500966, 500975, 500986, 500989, 500990, 500994, 500998, 501018-501020, 501025, 501030, 501033-501035, 501038-501041, 501062, 501064, 501067, 501069, 501093, 501094, 501097, 501098, 501100, 501103, 501111, 501118, 501122, 501123, 501127, 501128, 501154, 501165, 501171, 501176, 501183, 501184, 501199, 501200, 501210, 501212-501214, 501224, 501240, 501249, 501270, 501287, 501382-501385, 501387-501396, 501398-501402, 501404-501406, 501410-501412, 501414, 501426-501430, 501435, 501436, 501438-501443, 501445, 501447-501452, 501454-501457, 501849, 501850, 501852, 501855, 501861, 501871, 501883, 501884, 501886, 501890, 501916, 501932, 501944, 501946, 501950, 501951, 501959, 501960, 501966, 501968, 501981-501983, 502013, 502015, 502025, 502026, 502037, 502040, 502045, 502046, 502056, 502083, 502098, 502099, 502106, 502110, 502119, 502120, 502131, 502135, 502154-502156, 502163, 502164, 502175, 502179, 502189, 502191, 502194, 502220, 502319, 502322, 502334, 502336, 502338, 502370, 502373-502375, 502383-502385, 502399, 502404-502406, 502408, 502409, 502411, 502418, 502421, 502422, 502424, 502427, 502428, 502434-502437, 502440, 502442, 502444-502446, 502450, 502452, 502457, 502462-502467, 502470, 502473, 502474, 502478, 502479, 502482, 502484-502490, 502492, 502494-502496, 502501, 502503-502505, 502509, 502510, 502518, 502529, 502534, 502540, 502542-502550, 502552-502556, 502561, 502562, 502565, 502578-502582, 502587-502592, 502602-502610, 502612-502614, 502618, 502619, 502621, 502622, 502625, 502627, 502630-502638, 502642-502645, 502657, 502658, 502661-502663, 502666, 502667, 502671-502683, 502687-502694, 502696-502702, 502705, 502706, 502709, 502710, 502714-502719, 502722-502728, 502740, 502745-502748, 502754, 502757-502759, 502761, 502766-502771, 502776-502778, 502780, 502783, 502784, 502789, 502791, 502793, 502794, 502797, 502801, 502802, 502807, 502821, 502831, 502838, 502842, 502844, 502853, 502857, 502865, 502866, 502869-502872, 502877, 502878, 502888, 502889, 502894, 502897, 502898, 502905, 502913, 502917, 502924, 502925, 502932, 502939, 502940-502943, 502947, 502950, 502964, 502965, 502996, 523000, 523002, 523026, 525395, 525401, 525402, 525415, 525431, 525442, 525443, 525468-525472, 525474, 525477, 525479, 525480, 525499-525501, 525505, 525506, 525512, 525513, 525515, 525536, 525544, 525551-525554, 525578, 525612, 525631, 525688, 525705, 525708, 525711, 525733, y 525754.

En ciertas realizaciones, los siguientes compuestos antisentido u oligonucleótidos antisentido se dirigen a una región de un ácido nucleico de DGAT2 y logran una inhibición de por lo menos el 70% de un ARNm de DGAT2, SEQ ID NO: 20, 38, 39, 46, 47, 62, 63, 103, 120, 121, 131, 144, 145, 150, 152, 153, 154, 182, 183, 202, 203, 204, 221, 225, 229, 246, 259, 283, 425, 438, 452, 453, 455-458, 460, 462-477, 479, 482-485, 487-496, 504-507, 509-511, 518, 519, 521-528, 531-535, 539, 541, 545, 555, 559, 562, 563, 565-568, 574, 575, 577, 594, 595, 597, 623, 624, 627, 653, 706, 710, 740, 742-744, 749-752, 754-756, 758, 760-766, 768, 769, 789, 808-811, 841-843, 845, 846, 848, 850-852, 880, 890, 893, 895, 897, 914-916, 939, 940, 960, 961, 973, 974, 981, 991-997, 1000, 1001, 1003-1008, 1015, 1020, 1024, 1032, 1034, 1036, 1043-1045, 1047-1049, 1052, 1059-1061, 1079, 1080, 1083, 1084, 1092, 1093, 1096, 1098, 1155, 1165, 1173-1176, 1178, 1181, 1183-1189, 1194-1199, 1202-1207, 1209, 1210, 1212-1214, 1220, 1234-1236, 1238, 1240, 1254-1256, 1258, 1259, 1261, 1263-1265, 1270-1275, 1278-1280, 1282, 1283, 1287, 1290, 1292, 1296, 1298, 1303, 1305, 1306, 1316, 1317, 1327, 1335, 1342, 1350, 1355-1357, 1359, 1368, 1369, 1371, 1375, 1380, 1385-1388, 1390, 1391, 1393, 1396, 1397, 1400-1404, 1412, 1413, 1415-1417, 1419, 1421-1423, 1425-1428, 1431-1434, 1442-1444, 1447, 1453, 1455-1458, 1464, 1466-1468, 1471, 1476, 1478-1480, 1484, 1488-1490,

1495, 1497, 1501, 1503-1506, 1517, 1518, 1521, 1527, 1534, 1535, 1549, 1551, 1553-1557, 1559, 1560, 1562, 1569-1571, 1576, 1578, 1579, 1587, 1588, 1606-1608, 1610, 1613, 1622, 1628-1630, 1632, 1634-1636, 1638, 1639, 1641-1643, 1645, 1654, 1656-1664, 1667-1669, 1676, 1677, 1698, 1702, 1703, 1713-1716, 1718-1727, 1729, 1731, 1734-1746, 1749, 1752-1758, 1760-1765, 1768-1772, 1774-1784, 1787-1804, 1806-1818, 1821-1829, 1831, 1833-1839, 1841-1853, 1857, 1858, 1861-1865, 1870-1873, 1875-1883, 1885-1887, 1889-1899, 1904-1906, 1909-1912, 1914-1916, 1922, 1923, 1929, 1930, 1934, 1937, 1939, 1942-1944, 1950, 1958, 1959, 1967, 1968, 1970, 1972-1975, 1978-1980, 1984, 1987, 1991-1993, 1997, 2003, 2004, 2009-2012, 2016-2019, 2021-2027, 2029, 2030, 2035, 2036, 2039, 2045, 2055, 2057, 2058, 2062, 2067, 2068, 2073, 2077, 2081-2086, 2090-2095, 2098-2106, 2108-2117, 2121-2123, 2125-2130, 2132, 2133, 2140-2142, 2146-2151, 2155, 2172-2175, 2177, 2184, 2185, 2228, 2230, 2231, 2265, 2308, 2310-2313, 2315-2324, 2326-2330, 2332-2334, 2338-2340, 2342, 2350, 2351, 2354-2358, 2363, 2364, 2366-2371, 2373, 2375-2380, 2382-2385, 2478, 2487, 2508, 2525, 2543, 2554, 2560, 2565, 2572, 2573, 2588, 2589, 2599, 2601-2603, 2613, 2632, 2633, 2636, 2637, 2639, 2642, 2650, 2657, 2661, 2662, 2666, 2667, 2691, 2695, 2715-2717, 2722, 2727, 2730-2732, 2735-2738, 2755, 2757, 2760, 2762, 2779, 2793, 2801, 2804, 2817, 2826, 2837, 2840, 2841, 2846, 2849, 2857, 2864, 2872, 2897, 2918, 2947, 2948, 2950, 2953, 2959, 2969, 2981, 2982, 2984, 2988, 3014, 3030, 3042, 3044, 3048, 3049, 3057, 3058, 3064, 3066, 3079-3081, 3111, 3113, 3123, 3124, 3135, 3138, 3143, 3144, 3154, 3173, 3181, 3196, 3197, 3204, 3208, 3217, 3218, 3229, 3233, 3252-3254, 3261, 3262, 3273, 3277, 3287, 3289, 3292, 3318, 3388, 3393, 3404, 3412, 3417, 3420, 3425-3429, 3432, 3443, 3449-3451, 3464, 3468, 3471, 3473, 3475, 3478-3480, 3488-3490, 3504, 3509-3511, 3513-3516, 3523, 3526, 3527, 3529, 3532, 3533, 3539-3542, 3545, 3547, 3549-3551, 3555, 3557, 3562, 3567-3572, 3575, 3578, 3579, 3583, 3584, 3587, 3589-3595, 3597, 3599-3601, 3606, 3608-3610, 3614, 3615, 3623, 3634, 3639, 3645, 3647-3655, 3657-3661, 3666, 3667, 3670, 3683-3687, 3692-3697, 3707-3715, 3717-3719, 3723, 3724, 3726, 3727, 3730, 3732, 3735-3743, 3747-3750, 3762, 3763, 3766-3768, 3771, 3772, 3776-3788, 3792-3799, 3801-3807, 3810, 3811, 3814, 3815, 3819-3824, 3827-3833, 3845, 3850-3853, 3859, 3862-3864, 3866, 3871-3876, 3881-3883, 3885, 3888, 3889, 3894, 3896, 3898, 3899, 3902, 3906, 3907, 3912, 3926, 3936, 3943, 3947, 3949, 3958, 3962, 3970, 3971, 3974-3977, 3982, 3983, 3993, 3994, 3999, 4002, 4003, 4010, 4018, 4022, 4029, 4030, 4037, 4044-4048, 4052, 4055, 4069, 4070, 4096, 4123, 4127, 4129, 4150, 4156, 4157, 4170, 4186, 4197, 4198, 4229-4233, 4235, 4238, 4240, 4241, 4260-4262, 4266, 4267, 4273, 4274, 4276, 4297, 4305, 4312-4315, 4339, 4373, 4392, 4449, 4466, 4469, 4472, 4494, 4515, 4526-4530, 4532, 4533, 4535, 4537-4540, 4545, 4546, 4558-4560, 4562-4570, 4573, 4575, 4576, 4578, 4580, 4582, 4588, 4589, 4592, 4596, 4600, 4601, 4604, 4612-4614, 4616, 4622-4625, 4634, 4635, 4652, 4667, y 4668.

En ciertas realizaciones, los siguientes compuestos antisentido u oligonucleótidos antisentido se dirigen a una región de un ácido nucleico de DGAT2 y logran una inhibición de por lo menos el 80% de un ARNm de DGAT2, ISIS NO: 413433, 423463, 423464, 423523, 423524, 423526, 472351, 483817, 483825, 483826, 483828, 483830-483835, 483839-483841, 483848, 483852, 483866, 483869, 483870, 483873-483875, 483887, 483889, 483890, 483895, 483897, 483898, 483900, 483901, 483908-483910, 483913, 483916, 483919, 483921, 483923, 483924, 483927, 483952, 483968-483970, 483972, 483984, 483986-483988, 483992, 483993, 483996, 483997, 484004, 484017, 484031, 484041, 484049, 484064, 484070, 484085, 484094, 484099, 484100, 484115-484117, 484126, 484127, 484129-484131, 484133, 484137, 484139-484141, 484148, 484156-484158, 484167, 484169-484171, 484181, 484182, 484192, 484193, 484203, 484204, 484209, 484215, 484217, 484218, 484220, 484231, 484235, 484249, 484267-484271, 484273, 484283, 484284, 484292, 484293, 484301, 484327, 484336, 484343, 484344, 484348, 484350, 484353, 484357, 484368, 484377, 484378, 495425, 495429, 495440, 495442, 495446, 495449-495451, 495453, 495454, 495463, 495464, 495466, 495467, 495469-495472, 495481, 495482, 495484, 495485, 495488-495492, 495495-495498, 495505-495510, 495514-495531, 495533-495537, 495539-495541, 495543-495545, 495550-495556, 495560, 495561-495564, 495566, 495568-495578, 495585, 495591, 495598-495600, 495604, 495606, 495608, 495609, 495618-495622, 495639, 495649, 495650, 495685, 495686, 495697, 495702, 495705-495707, 495718, 495730, 495736, 495738, 495739, 495744, 495745, 495749, 495751-495753, 495756, 495785, 495808-495810, 495817-495820, 495822, 495825-495832, 495835-495844, 495849, 495852-495854, 495856, 495857, 495867-495869, 495874-495878, 495902, 495992, 500859, 500867, 500913, 500998, 501020, 501034, 501035, 501064, 501094, 501098, 501100, 501103, 501127, 501183, 501199, 501213, 501385, 501387-501393, 501396, 501398, 501404-501406, 501411, 501412, 501427-501430, 501435, 501436, 501438, 501440, 501442, 501443, 501447-501452, 501454-501855, 501861, 501884, 501944, 501950, 501983, 502040, 502046, 502056, 502083, 502099, 502119, 502154, 502164, 502175, 502179, 502189, 502191, 502319, 507692, 507694, 507696, 507717, 522366, 522373-522375, 522383, 522435-522437, 522444, 522445, 522450, 522465, 522473, 522484, 522485, 522495, 522501, 522509, 522529, 522546, 522550, 522553-522556, 522579-522582, 522587-522589, 522606-522610, 522618, 522621, 522627, 522630-522632, 522634, 522638, 522643, 522645, 522667, 522671, 522672, 522674-522683, 522687-522692, 522694, 522696-522700, 522705, 522709, 522715-522719, 522745, 522757, 522770, 522783, 522784, 522807, 522865, 522866, 522888, 522889, 522897, 522913, 522942, 522964, 523002, 525401, 525469, 525470, 525501, y 525612.

En ciertas realizaciones, los siguientes compuestos antisentido u oligonucleótidos antisentido se dirigen a una región de un ácido nucleico de DGAT2 y logran una inhibición de por lo menos el 80% de un ARNm de DGAT2, SEQ ID NO: 103, 120, 121, 131, 144, 145, 150, 152, 153, 182, 204, 246, 259, 283, 425, 456, 457, 462, 463, 467-469, 487-490, 504, 506, 509, 510, 518, 519, 521, 523, 524-528, 532-534, 541, 545, 559, 562, 563, 566-568, 594, 742, 750, 751, 762, 808-810, 843, 845, 893, 915, 939, 973, 993-995, 997, 1000, 1001, 1005, 1006, 1008, 1034, 1060, 1061, 1079, 1084, 1173, 1175, 1176, 1181, 1183, 1184, 1186, 1187, 1194-1196, 1199, 1202, 1205, 1207, 1209,

1210, 1213, 1238, 1254-1256, 1258, 1270, 1272-1274, 1278, 1279, 1282, 1283, 1290, 1303, 1317, 1327, 1335, 1350, 1356, 1371, 1380, 1385, 1386, 1401-1403, 1412, 1413, 1415-1417, 1419, 1423, 1425-1427, 1434, 1442-1444, 1453, 1455-1457, 1467, 1468, 1478, 1479, 1489, 1490, 1495, 1501, 1503, 1504, 1506, 1517, 1521, 1535, 1553-1557, 1559, 1569, 1570, 1578, 1579, 1587, 1613, 1622, 1629, 1630, 1634, 1636, 1639, 1643, 1654, 1663, 1664, 1677, 1698, 1702, 1713, 1715, 1719, 1722-1724, 1726, 1727, 1736, 1737, 1739, 1740, 1742-1745, 1754, 1755, 1757, 1758, 1761-1765, 1768-1771, 1778-1783, 1787-1804, 1806-1810, 1812-1814, 1816-1818, 1823-1829, 1833-1837, 1839, 1841-1851, 1858, 1864, 1871-1873, 1877, 1879, 1881, 1882, 1891-1895, 1912, 1922, 1923, 1958, 1959, 1970, 1975, 1978-1980, 1991, 2003, 2009, 2011, 2012, 2017, 2018, 2022, 2024-2026, 2029, 2058, 2081-2083, 2090-2093, 2095, 2098-2105, 2108-2117, 2122, 2125-2127, 2129, 2130, 2140-2142, 2147-2151, 2175, 2265, 2313, 2315-2321, 2324, 2326, 2332-2334, 2339, 2340, 2355-2358, 2363, 2364, 2366, 2368, 2370, 2371, 2375-2380, 2382, 2383, 2572, 2588, 2602, 2633, 2637, 2639, 2642, 2666, 2695, 2717, 2731, 2732, 2757, 2864, 2872, 2918, 2953, 2959, 2982, 3042, 3048, 3081, 3138, 3144, 3154, 3181, 3197, 3217, 3252, 3262, 3273, 3277, 3287, 3289, 3404, 3417, 3425, 3427, 3429, 3450, 3471, 3478-3480, 3488, 3540-3542, 3549, 3550, 3555, 3570, 3578, 3589, 3590, 3600, 3606, 3614, 3634, 3651, 3655, 3658-3661, 3684-3687, 3692-3694, 3711-3715, 3723, 3726, 3732, 3735-3737, 3739, 3743, 3748, 3750, 3772, 3776, 3777, 3779-3788, 3792-3797, 3799, 3801-3803, 3805, 3810, 3814, 3820-3824, 3850, 3862, 3875, 3888, 3889, 3912, 3970, 3971, 3993, 3994, 4002, 4018, 4047, 4069, 4129, 4156, 4230, 4231, 4262, 4373, 4526, 4529, 4532, 4538, 4540, 4560, 4562-4564, 4566-4570, 4578, 4623, 4625, y 4667.

En ciertas realizaciones, los siguientes compuestos antisentido u oligonucleótidos antisentido se dirigen a una región de un ácido nucleico de DGAT2 y logran una inhibición de por lo menos el 90% de un ARNm de DGAT2, ISIS NO: 413433, 423463, 483817, 483825, 483834, 483848, 483866, 483869, 483873, 483874, 483895, 483898, 483908, 483910, 483913, 483952, 484085, 484148, 484157, 484170, 484181, 484231, 484271, 484283, 484350, 484353, 495449, 495450, 495495, 495498, 495505, 495506, 495516-495520, 495522-495524, 495526, 495527, 495535, 495553-495555, 495562, 495563, 495570, 495571, 495575-495577, 495620, 495752, 495809, 495825, 495829, 495836, 495837, 495839-495842, 495853, 495857, 495876, 495878, 501385, 501387, 501404, 501412, 501427, 501430, 501442, 501443, 501447, 501448, 501450, 501452, 501861, 522632, 522688, y 522745.

En ciertas realizaciones, los siguientes compuestos antisentido u oligonucleótidos antisentido se dirigen a una región de un ácido nucleico de DGAT2 y logran una inhibición de por lo menos el 90% de un ARNm de DGAT2, SEQ ID NO: 283, 425, 457, 467, 510, 518, 527, 541, 559, 562, 566, 567, 1181, 1184, 1194, 1196, 1199, 1238, 1371, 1434, 1443, 1456, 1467, 1517, 1557, 1569, 1636, 1639, 1722, 1723, 1768, 1771, 1778, 1779, 1789-1793, 1795-1797, 1799, 1800, 1808, 1826-1828, 1835, 1836, 1843, 1844, 1848-1850, 1893, 2025, 2082, 2098, 2102, 2109, 2110, 2112-2115, 2126, 2130, 2149, 2151, 2313, 2315, 2332, 2340, 2355, 2358, 2370, 2371, 2375, 2376, 2378, 2380, 2959, 3737, 3793, 3850, 4562, 4564, 4566, 4568, y 4569.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 8 a 80 nucleósidos enlazados que tienen por lo menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 nucleobases contiguas complementarias a una porción de igual longitud dentro de los nucleótidos. 26778-26797, 23242-23261, 26630-26649, 15251-15270, 28026-28045, 35436-35455, 10820-10836, 23246-23262 de la SEQ ID NO: 2

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados complementarios dentro de los nucleótidos 26778-26797, 23242-23261, 26630-26649, 15251-15270, 28026-28045, 35436-35455, 10820-10836, 23262 de la SEQ ID NO: 2.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 8 a 80 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende por lo menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 nucleobases contiguas de cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373.

En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases que consiste de cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado dirigido a DGAT2 es ISIS 484137, 484085, 484129, 495576, 501861, 502194, 525443 y 525612.

En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado dirigido a DGAT2 es ISIS 484137, 484085, 484129, 495576, 501861, 502194, 525443 y 525612. De los aproximadamente 5000 oligonucleótidos antisentido que se seleccionaron como se describe en la sección de Ejemplos a continuación, ISIS 484137, 484085, 484129, 495576, 501861, 502194, 525443 y 525612 surgieron como los mejores compuestos principales. En particular, ISIS 484137 mostró la mejor combinación de propiedades en términos de potencia y tolerabilidad de los aproximadamente 5000 oligonucleótidos antisentido.

En ciertas realizaciones, cualquiera de los compuestos u oligonucleótidos anteriores comprende por lo menos un enlace internucleosídico modificado, por lo menos un azúcar modificado y/o por lo menos una nucleobase modificada.

5 En ciertos aspectos, cualquiera de los compuestos u oligonucleótidos anteriores comprende por lo menos un azúcar modificado. En ciertos aspectos, por lo menos un azúcar modificado comprende un grupo 2'-O-metoxietilo. En ciertos aspectos, por lo menos un azúcar modificado es un azúcar bicíclico, como un grupo 4'-CH(CH₃)-O-2', un grupo 4'-CH₂-O-2' o un grupo 4'-(CH₂)₂-O-2'.

10 En ciertos aspectos, el oligonucleótido modificado comprende por lo menos un enlace internucleosídico modificado, como un enlace internucleosídico fosforotioato.

En ciertas realizaciones, cualquiera de los compuestos u oligonucleótidos anteriores comprende por lo menos una nucleobase modificada, como 5-metilcitosina.

15 En ciertas realizaciones, cualquiera de los compuestos u oligonucleótidos anteriores comprende:

un segmento de hueco que consiste de 2'-desoxinucleósidos enlazados;
un segmento de ala 5' que consiste de nucleósidos enlazados; y
20 un segmento de ala 3' que consiste de nucleósidos enlazados;

25 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3' y en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar modificado. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido consiste de 8 a 80 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertos aspectos, el oligonucleótido consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373.

30 En ciertos aspectos, el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959 o 3292, en donde el oligonucleótido modificado comprende

35 un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;
un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y
un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;

40 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3', en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado consiste de 20-80 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado consiste de 20-30 nucleósidos enlazados.

45 En ciertos aspectos, el oligonucleótido modificado tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 4198 o 4373, en donde el oligonucleótido modificado comprende

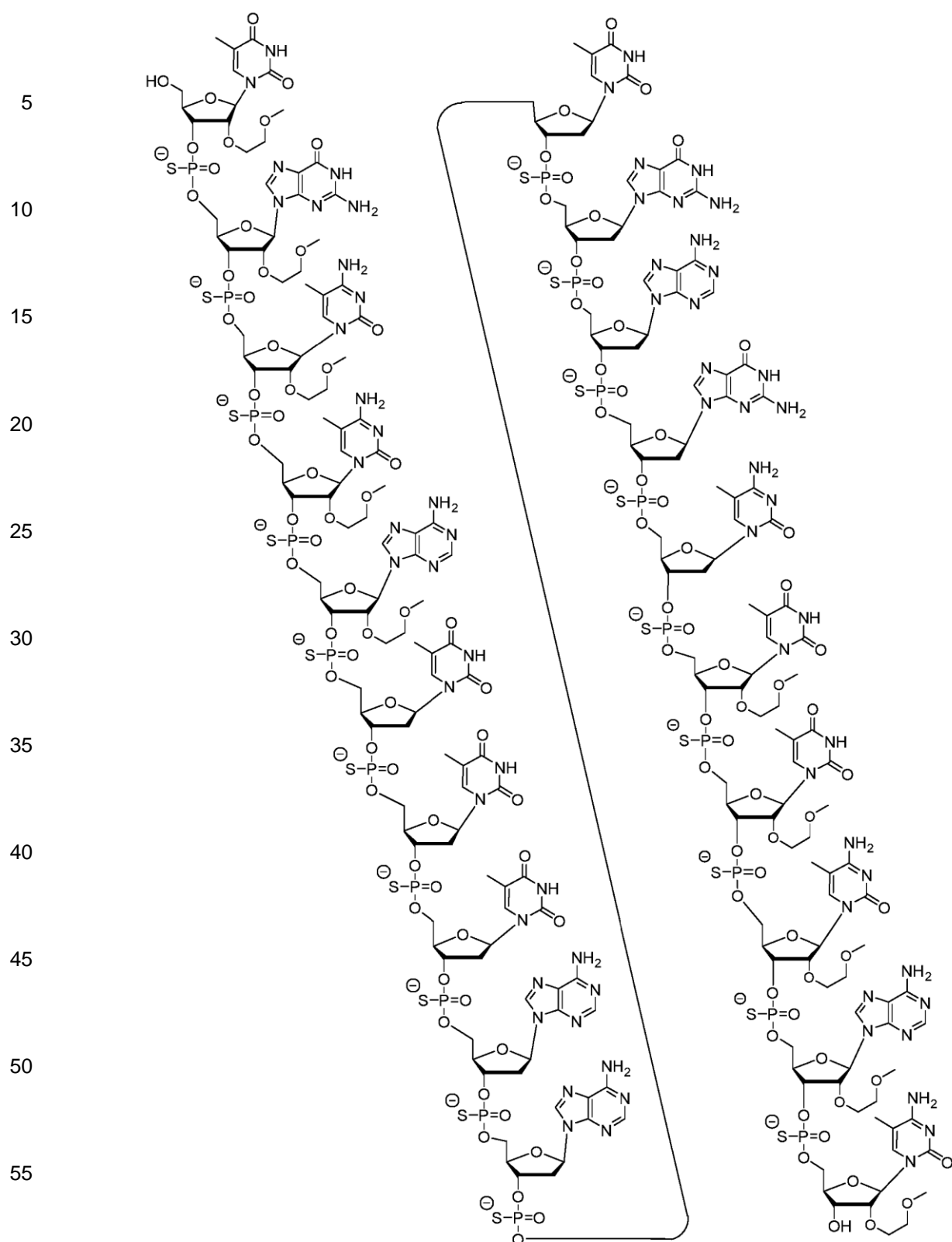
un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;
un segmento de ala 5' que consiste de tres nucleósidos enlazados; y
un segmento de ala 3' que consiste de tres nucleósidos enlazados;

50 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3', en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'-O-metoxietilo; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado consiste de 17-80 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado consiste de 17-30 nucleósidos enlazados.

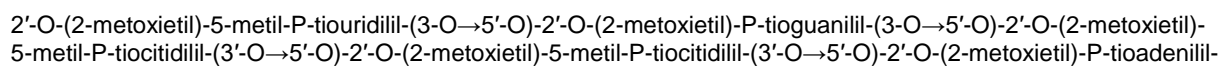
55 En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste de ISIS 484137 y tiene la siguiente estructura química o una sal de mismo:

60

65



En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste de ISIS 484137, denominado según la nomenclatura de oligonucleótidos aceptada, que muestra cada enlace internucleotídico de diéster de fosforioato enlazado a 3'-O a 5'-O de la siguiente manera:



(3'-O→5'-O)-P-tiotimidilil-(3'-O→5'-O)-P-tiotimidilil-(3'-O→5'-O)-P-tiotimidilil-(3'-O→5'-O)-2'-deoxi-P-tioadenilil-(3'-O→5'-O)-2'-deoxi-P-tioadenilil-(3'-O→5'-O)-P-tiotimidilil-(3'-O→5'-O)-2'-deoxi-P-tioguanilil-(3'-O→5'-O)-2'-deoxi-P-tioadenilil-(3'-O→5'-O)-2'-deoxi-P-tioguanilil-(3'-O→5'-O)-2'-deoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiouridilil-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiouridilil-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-P-tiocitidilil-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-metoxietil)-P-tioadenilil-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-metoxietil)-5-metil-citidina, sal de sodio 19.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto u oligonucleótido puede ser por lo menos un 85%, por lo menos un 90%, por lo menos un 95%, por lo menos un 98%, por lo menos un 99% o 100% complementario a un ácido nucleico que codifica DGAT2.

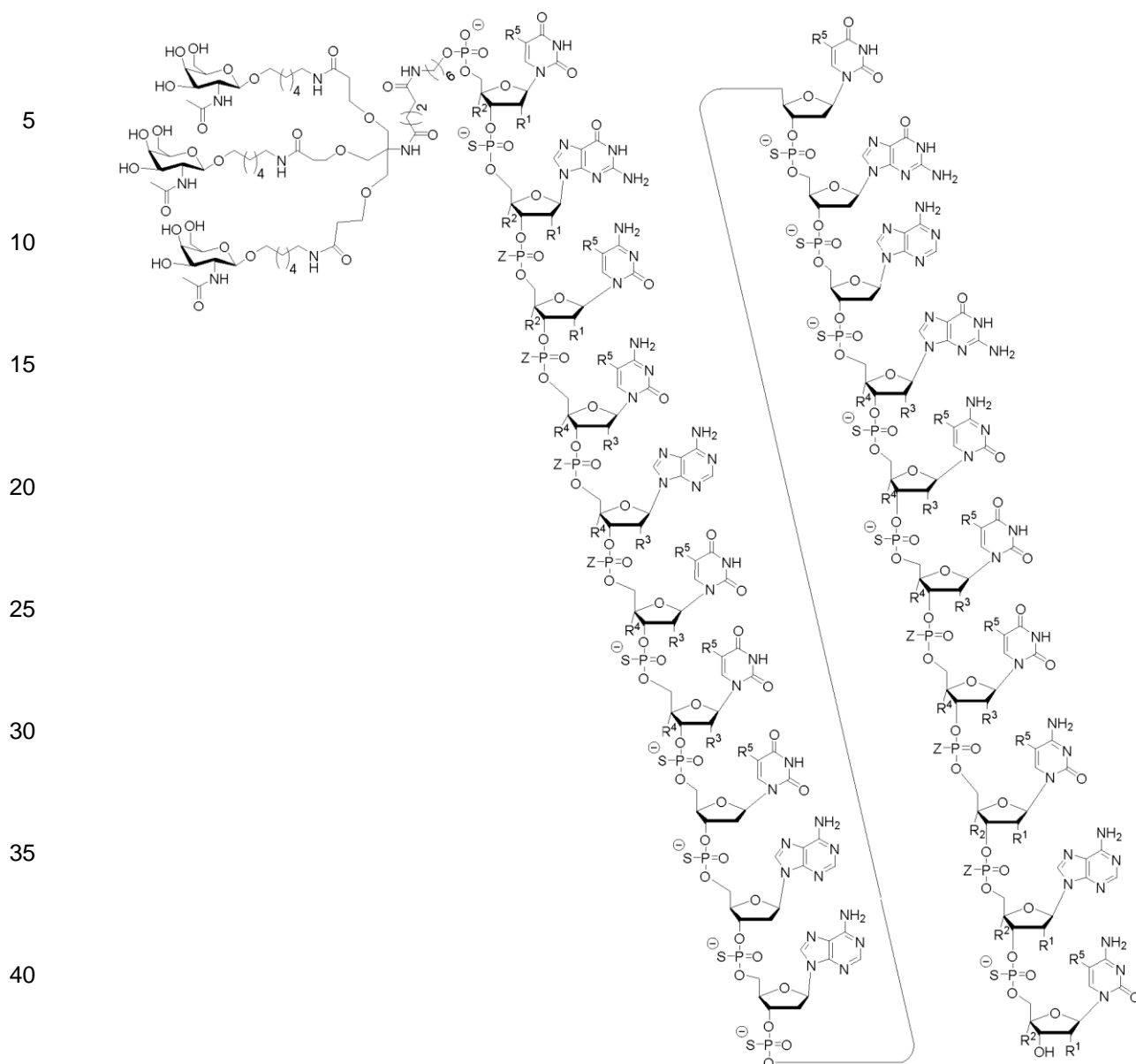
En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto antisentido puede ser un oligonucleótido de cadena sencilla.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el oligonucleótido puede consistir de 8 a 80, de 10 a 30, de 12 a 50, de 13 a 30, de 13 a 50, de 14 a 30, de 14 a 50, de 15 a 30, de 15 a 50, de 16 a 30, de 16 a 50, de 17 a 30, de 17 a 50, de 18 a 22, de 18 a 24, de 18 a 30, de 18 a 50, de 19 a 22, de 19 a 30, de 19 a 50 o de 20 a 30 nucleósidos enlazados.

En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones proporcionados en la presente comprenden una sal del oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, la sal es una sal de sodio. En ciertas realizaciones, la sal es una sal de potasio.

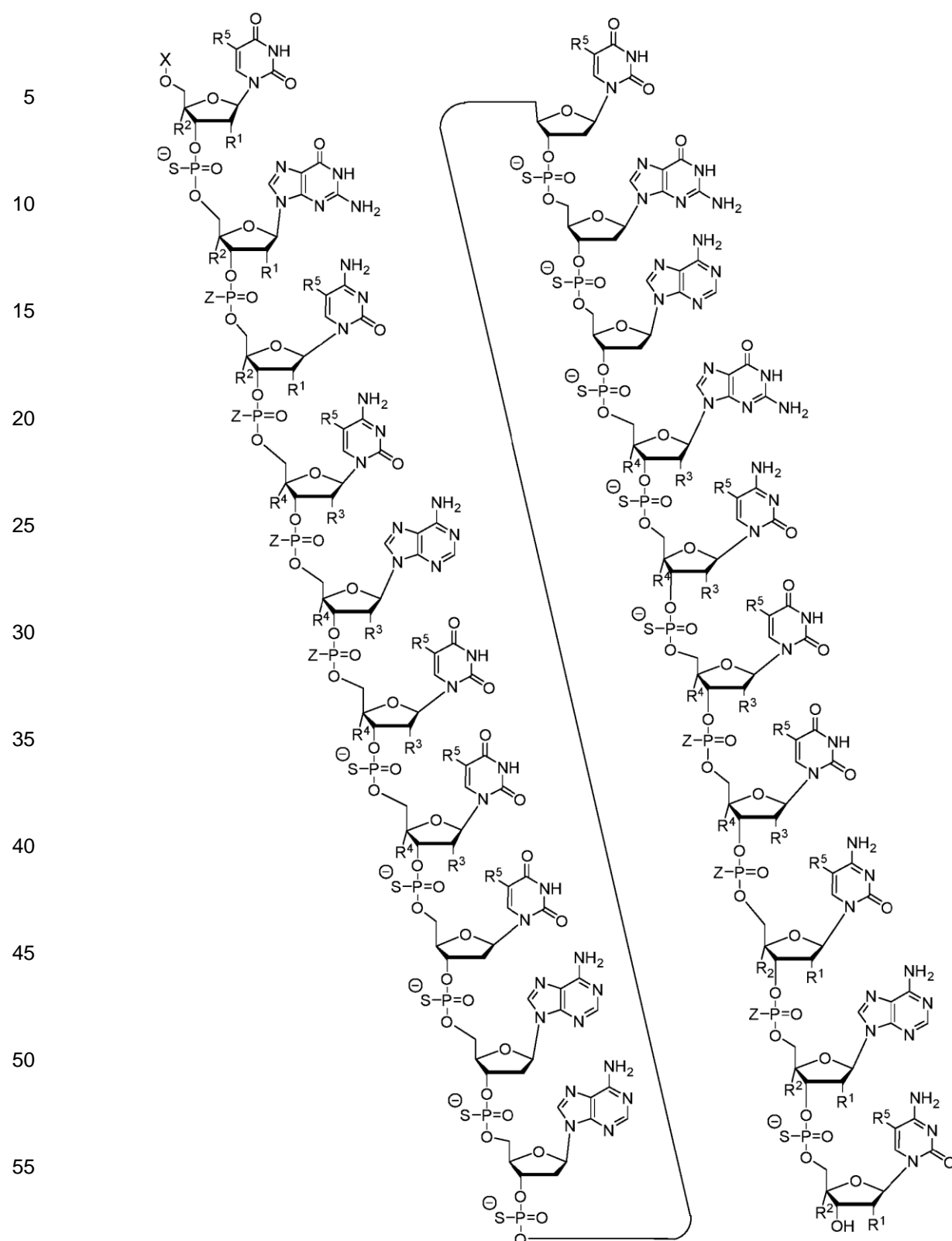
En ciertas realizaciones, un compuesto comprende un oligonucleótido modificado descrito en la presente y un grupo conjugado. En ciertas realizaciones, el grupo conjugado se enlaza con el oligonucleótido modificado en el extremo 5' del oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, el grupo conjugado se enlaza con el oligonucleótido modificado en el extremo 3' del oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, el grupo conjugado comprende por lo menos una N-acetilgalactosamina (GalNAc), por lo menos dos N-acetilgalactosaminas (GalNAcs) o por lo menos tres N-acetilgalactosaminas (GalNAcs).

En ciertas realizaciones, un compuesto que tiene la siguiente estructura química comprende o consiste de ISIS 484137 o una de sal del mismo con un grupo conjugado que comprende GalNAc como se describe en la presente:



en donde para cada pareja de R_1 y R_2 en el mismo anillo, independientemente para cada anillo, R_1 es - $OCH_2CH_2OCH_3$ (MOE) y R_2 es H; o R_1 y R_2 juntos forman un puente, donde R_1 es -O- y R_2 es - CH_2 -, - $CH(CH_3)$ -, o - CH_2CH_2 -, y R_1 y R_2 están conectados directamente de tal manera que el puente resultante se selecciona de: -O- CH_2 -, -O- $CH(CH_3)$ -, y -O- CH_2CH_2 -; y para cada pareja de R_3 y R_4 en el mismo anillo, independientemente para cada anillo: R_3 se selecciona de H y - $OCH_2CH_2OCH_3$ y R_4 es H; o R_3 y R_4 juntos forman un puente, en donde R_3 es -O-, y R_4 es - CH_2 -, - $CH(CH_3)$ -, o - CH_2CH_2 -, y R_3 y R_4 están conectados directamente de tal manera que el puente resultante se selecciona de: -O- CH_2 -, -O- $CH(CH_3)$ -, y -O- CH_2CH_2 -; y cada R_5 se selecciona independientemente de H y - CH_3 ; y cada Z se selecciona independientemente de S- y O-.

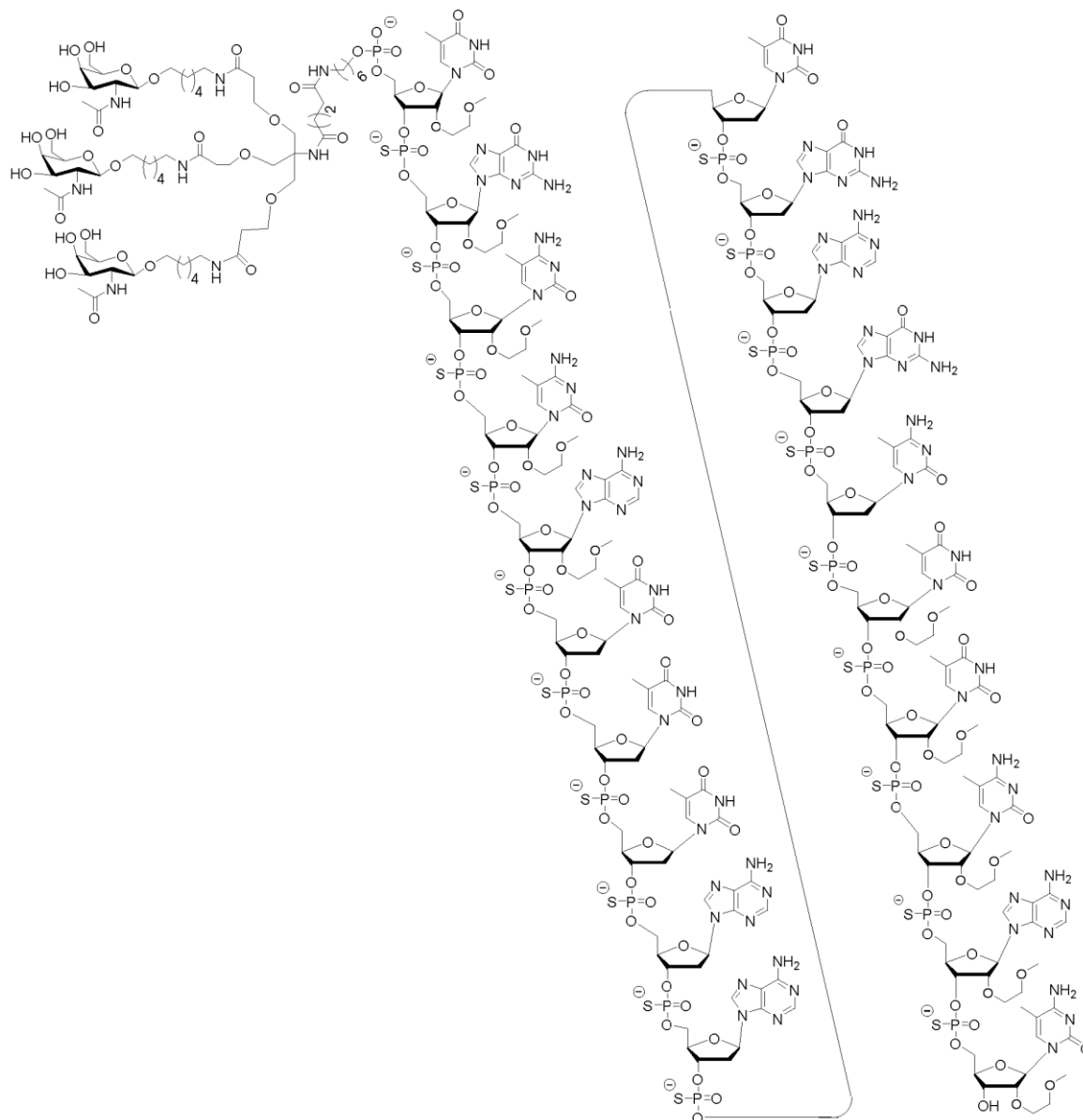
En ciertas realizaciones, un compuesto comprende o consiste de la SEQ ID NO: 1423, 5'-GalNAc y modificaciones químicas representadas por la siguiente estructura química:



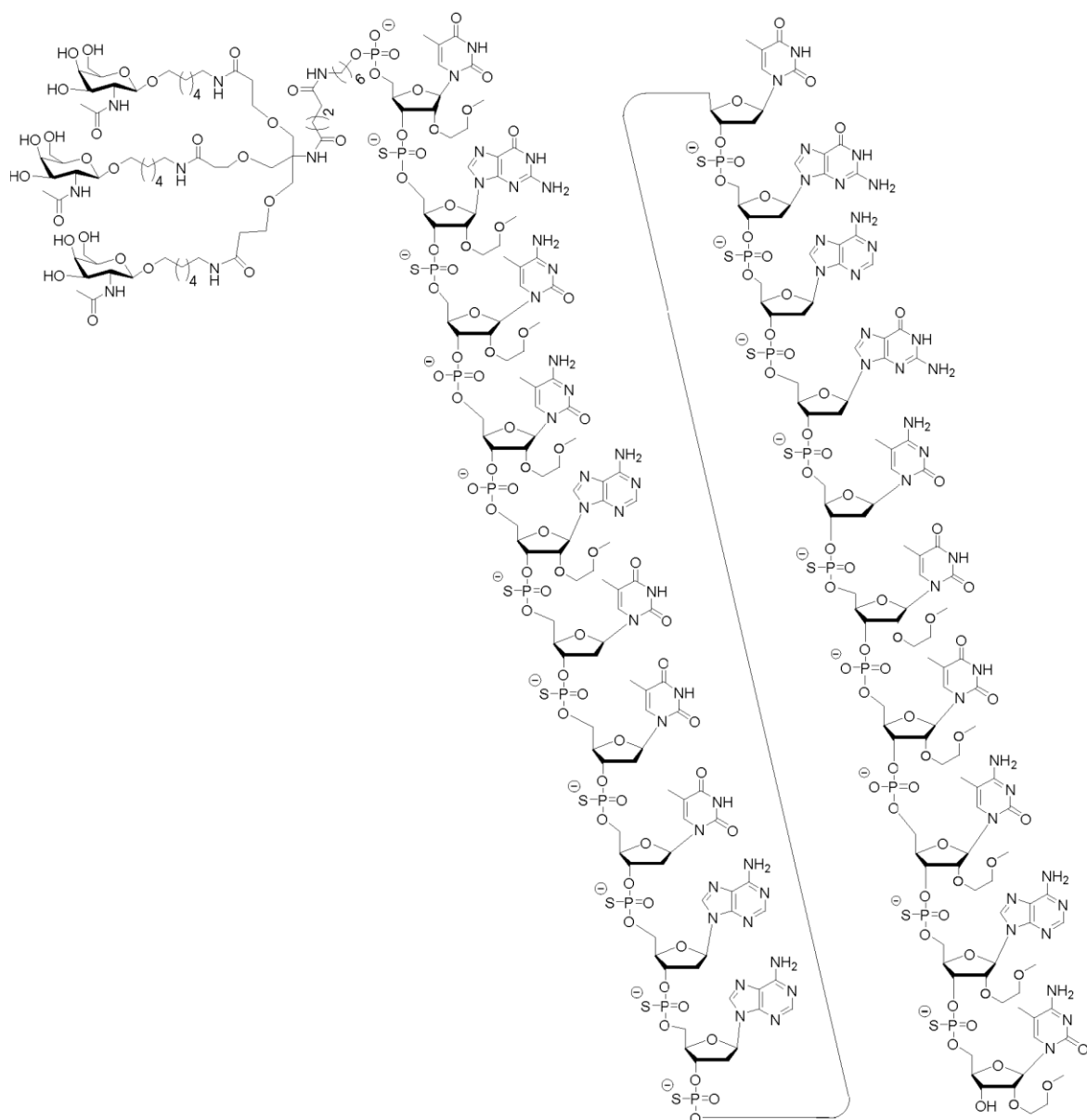
60 en donde para cada pareja de R_1 y R_2 en el mismo anillo, independientemente para cada anillo, cualquier R_1 es -
 OCH₂CH₂OCH₃ (MOE) y R_2 es H; o R_1 y R_2 juntos forman un puente, en donde R_1 es -O- y R_2 es -CH₂-, -CH(CH₃)-,
 o -CH₂CH₂-, y R_1 y R_2 están conectados directamente de tal manera que el puente resultante se selecciona de: -O-
 CH₂-, -O-CH(CH₃)-, y -O-CH₂CH₂-; y para cada pareja de R_3 y R_4 en el mismo anillo, independientemente para
 65 cada anillo: cualquier R_3 se selecciona de H y -OCH₂CH₂OCH₃ y R_4 es H; o R_3 y R_4 juntos forman un puente, en
 donde R_3 es -O-, y R_4 es -CH₂-, -CH(CH₃)-, o -CH₂CH₂-, y R_3 y R_4 están conectados directamente de tal manera que

el puente resultante se selecciona de: $-O-CH_2-$, $-O-CH(CH_3)-$, y $-O-CH_2CH_2-$; y cada R_5 se selecciona independientemente de H y $-CH_3$; y cada Z se selecciona independientemente de S- y O-; y X es H o un grupo conjugado que comprende opcionalmente un conector conjugado y/o una fracción escindible.

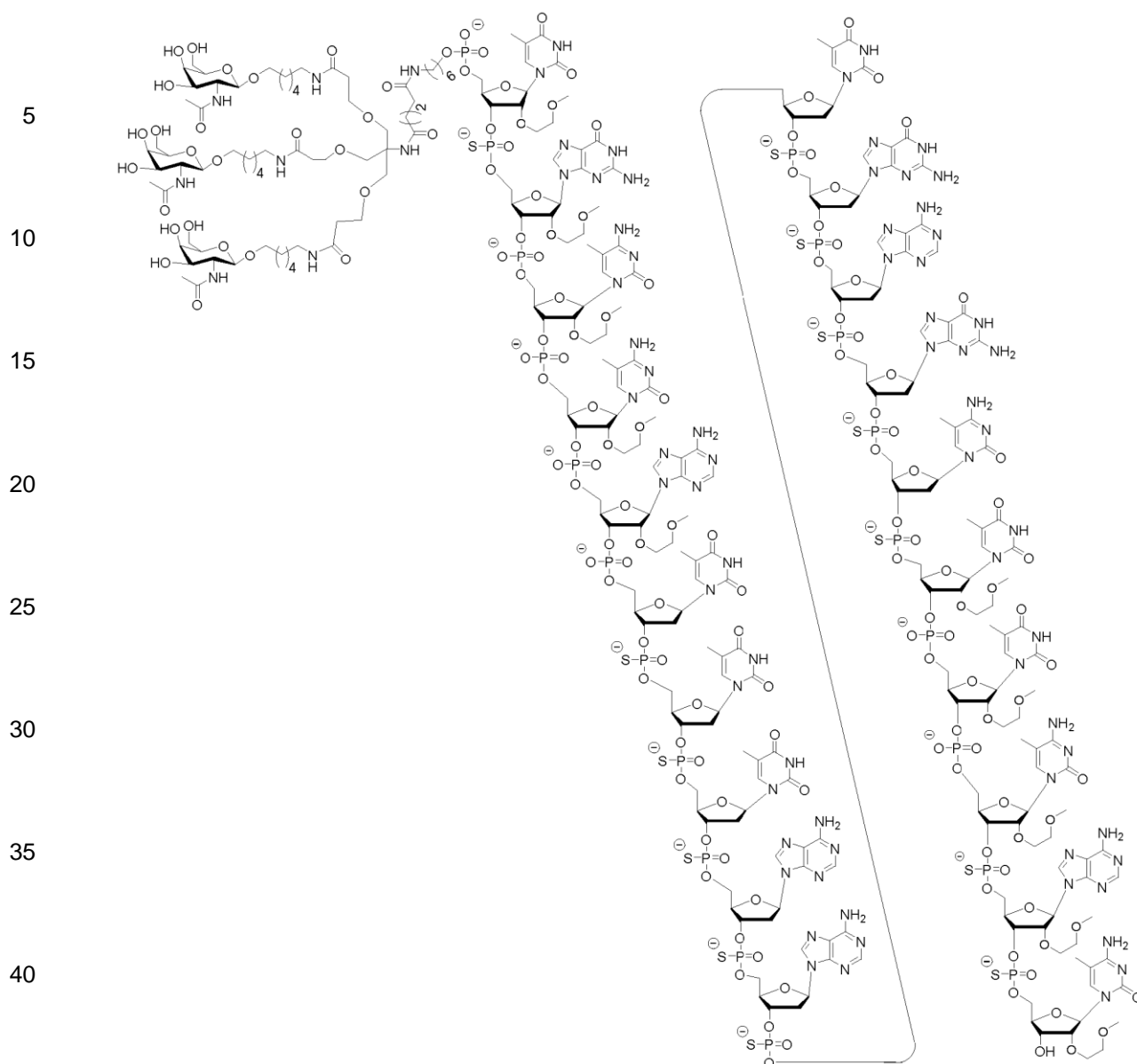
En ciertas realizaciones, un compuesto comprende ISIS 769355 o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, un compuesto consiste de ISIS 769355 o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, ISIS 769355 tiene la siguiente estructura química:



En ciertas realizaciones, un compuesto comprende ISIS 769356 o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, un compuesto consiste de ISIS 769356 o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, ISIS 769356 tiene la siguiente estructura química:



En ciertas realizaciones, un compuesto comprende ISIS 769357 o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, un compuesto consiste de ISIS 769357 o una sal del mismo. En ciertas realizaciones, ISIS 769357 tiene la siguiente estructura química:



Ciertas realizaciones proporcionan composiciones que comprenden cualquiera de los compuestos que comprenden o consisten de un oligonucleótido modificado dirigido a DGAT2 o una sal del mismo y un grupo conjugado, y por lo menos uno de un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones como se describen en la presente son eficaces en virtud de tener por lo menos uno de una IC_{50} in vitro de menos de 2 nM, menos de 3 nM, menos de 4 nM, menos de 5 nM, menos de 6 nM, menos de 7 nM, menos de 8 nM, menos de 9 nM, menos de 10 nM, menos de 20 nM, menos de 30 nM, menos de 35 nM, menos de 40 nM, menos de 45 nM, menos de 50 nM, menos de 60 nM, menos de 70 nM, menos de 80 nM, menos de 90 nM, menos de 100 nM, menos de 110 nM, menos de 300 nM, menos de 400 nM, menos de 500 nM, menos de 600 nM, menos de 700 nM, menos de 800 nM, menos de 900 nM, menos de 1 μ M, menos de 1,1 μ M, menos de 1,2 μ M, menos de 1,3 μ M, menos de 1,4 μ M, menos de 1,5 μ M, menos de 1,6 μ M, menos de 1,7 μ M, menos de 1,8 μ M, menos de 1,9 μ M, menos de 2 μ M, menos de 2,5 μ M, menos de 3 μ M, menos de 3,5 μ M, menos de 4 μ M, menos de 4,5 μ M, menos de 5 μ M, menos de 5,5 μ M, menos de 6 μ M o menos de 10 μ M.

En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones que se describen en la presente son altamente tolerables, como se demuestra por tener por lo menos uno de un aumento en el valor de ALT o AST de no más de 4 veces, 3 veces o 2 veces en animales tratados con solución salina o un aumento en peso del hígado, bazo o riñón de no más del 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 5% o 2%. En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones como se describen en la presente son altamente tolerables, como se demuestra por no tener un aumento de ALT o AST en los animales tratados con solución salina. En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones como

se describen en la presente son altamente tolerables, como se demuestra por no tener un aumento en el peso del hígado, el bazo o el riñón en comparación con los animales tratados con solución salina.

Ciertas Indicaciones

5

Ciertas realizaciones proporcionadas en la presente se refieren a métodos para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada con DGAT2 en un individuo mediante la administración de un inhibidor específico de DGAT2, como un compuesto antisentido dirigido a DGAT2.

10

Los ejemplos de enfermedades asociadas con DGAT2 que pueden tratarse, prevenirse y/o mejorarse con los métodos proporcionados en la presente incluyen enfermedades del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatosis hepática, enfermedades del hígado graso, síndromes de lipodistrofia, incluyendo la lipodistrofia generalizada congénita (CGL), lipodistrofia generalizada adquirida (AGL), lipodistrofia parcial familiar (FPL) y lipodistrofia parcial adquirida (PL), síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

15

20

En ciertas realizaciones, un método para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada con NAFLD en un individuo comprende administrar al individuo un inhibidor específico de DGAT2, tratando, previniendo o mejorando de este modo la enfermedad. En ciertas realizaciones, un método para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad asociada con el síndrome de lipodistrofia en un individuo comprende administrar al individuo un inhibidor específico de DGAT2, tratando, previniendo o mejorando de este modo la enfermedad. En ciertas realizaciones, el síndrome de lipodistrofia es lipodistrofia parcial. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido dirigido a DGAT2, como un oligonucleótido antisentido dirigido a DGAT2. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende por lo menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprenden cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 484137, ISIS 484085, ISIS 484129, ISIS 495576, ISIS 501861, ISIS 502194, ISIS 525443 e ISIS 525612. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 769355, ISIS 769356 e ISIS 769357. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto antisentido puede ser un oligonucleótido de cadena sencilla.

50

55

En ciertas realizaciones, un método para tratar, prevenir o mejorar la NAFLD/NASH comprende administrar al individuo un inhibidor específico de DGAT2, tratando, previniendo o mejorando de este modo la NAFLD/NASH. En ciertas realizaciones, un método para tratar, prevenir o mejorar la lipodistrofia comprende administrar al individuo un inhibidor específico de DGAT2, tratando, previniendo o mejorando de este modo el síndrome de lipodistrofia. En ciertas realizaciones, el síndrome de lipodistrofia es lipodistrofia parcial. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido dirigido a DGAT2, como un oligonucleótido antisentido dirigido a DGAT2. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende por lo menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos

60

65

enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases que consiste de cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 484137, ISIS 484085, ISIS 484129, ISIS 495576, ISIS 501861, ISIS 502194, ISIS 525443 e ISIS 525612. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 769355, ISIS 769356 e ISIS 769357. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto antisentido puede ser un oligonucleótido de cadena sencilla. En ciertos aspectos, el compuesto antisentido se administra al individuo por vía parenteral. En ciertos aspectos, la administración del compuesto antisentido da como resultado una reducción específica de la expresión de DGAT2, una reducción de la tasa de síntesis de triglicéridos, mejora de la esteatosis hepática y los niveles de lípidos en sangre, reducción de los lípidos hepáticos, inversión de la resistencia a la insulina hepática inducida por la dieta y mejora de la sensibilidad a la insulina hepática. En ciertos aspectos, la administración del compuesto antisentido da como resultado una reducción de la esteatosis y la fibrosis hepáticas. En ciertos aspectos, la administración del compuesto antisentido da como resultado mejoras en los niveles de ALT. En ciertos aspectos, la administración del compuesto antisentido da como resultado una disminución en la puntuación de actividad de NAFLD (NAS). En ciertos aspectos, la administración del compuesto antisentido da como resultado una reducción del colesterol total y los triglicéridos en suero. En ciertos aspectos, la administración del compuesto antisentido da como resultado una sensibilidad a la insulina y un control glicémico neutros. En ciertos aspectos, la administración del compuesto antisentido da como resultado una sensibilidad a la insulina y un control glicémico mejorados. En ciertos aspectos, se identifica que el individuo tiene o está en riesgo de tener una enfermedad asociada con NAFLD. En ciertos aspectos, se identifica que el individuo tiene o está en riesgo de tener una enfermedad asociada con el síndrome de lipodistrofia.

En ciertas realizaciones, un método para inhibir la expresión de DGAT2 en un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con NAFLD comprende administrar un inhibidor específico de DGAT2 al individuo, inhibiendo de este modo la expresión de DGAT2 en el individuo. En ciertas realizaciones, un método para inhibir la expresión de DGAT2 en un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con el síndrome de lipodistrofia comprende administrar un inhibidor específico de DGAT2 al individuo, inhibiendo de este modo la expresión de DGAT2 en el individuo. En ciertos aspectos, la administración del inhibidor inhibe la expresión de DGAT2 en el hígado. En ciertos aspectos, la administración del inhibidor inhibe la expresión de DGAT2 en el tejido adiposo. En ciertos aspectos, el individuo tiene, o está en riesgo de tener síndrome de lipodistrofia, lipodistrofia parcial, esteatosis hepática, NAFLD o NASH. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido dirigido a DGAT2, como un oligonucleótido antisentido dirigido a DGAT2. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende por lo menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende de un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende de un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases que consiste de cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 484137, ISIS 484085, ISIS 484129, ISIS 495576, ISIS 501861, ISIS 502194, ISIS 525443 e ISIS 525612. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 769355, ISIS 769356 e ISIS 769357. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto antisentido puede ser un oligonucleótido de cadena sencilla.

En ciertas realizaciones, un método para reducir o inhibir la síntesis de triglicéridos, la síntesis de lípidos hepática y la resistencia a la insulina en el hígado de un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con DGAT2 comprende administrar un inhibidor específico de DGAT2 al individuo, reduciendo o inhibiendo de este modo la síntesis de triglicéridos, la síntesis de lípidos hepática y la resistencia a la insulina en el hígado del individuo. En ciertas realizaciones, un método para reducir o inhibir la síntesis de triglicéridos, la síntesis de lípidos y la resistencia a la insulina en el tejido adiposo de un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con DGAT2 comprende administrar un inhibidor específico de DGAT2 al individuo, reduciendo o inhibiendo de este modo la síntesis de triglicéridos, la síntesis de lípidos y la resistencia a la insulina en el tejido adiposo del individuo. En ciertos aspectos, la administración del inhibidor de DGAT2 lleva a una mejora en la señalización de la insulina hepática, la sensibilidad a la insulina hepática y el perfil de riesgo cardiovascular. En ciertos aspectos, la administración del inhibidor específico de DGAT2 da como resultado una reducción de la esteatosis y la fibrosis hepáticas. En ciertos aspectos, la administración del inhibidor específico de DGAT2 da como resultado mejoras en los niveles de ALT. En ciertos aspectos, la administración del inhibidor específico de DGAT2 da como resultado una disminución en la puntuación de actividad de NAFLD (NAS). En ciertos aspectos, la administración del inhibidor específico de DGAT2 da como resultado una reducción del colesterol total y los triglicéridos en suero. En ciertos aspectos, la administración del inhibidor específico de DGAT2 da como resultado una sensibilidad a la insulina y un control glucémico neutros. En ciertos aspectos, la administración del compuesto antisentido da como resultado una sensibilidad a la insulina y un control glucémico mejorados. En ciertos aspectos, el individuo tiene, o está en riesgo de tener, NAFLD o NASH. En ciertos aspectos, el individuo tiene, o está en riesgo de tener, síndrome de lipodistrofia o lipodistrofia parcial. En ciertos aspectos, el inhibidor es un compuesto antisentido dirigido a DGAT2. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido dirigido a DGAT2, como un oligonucleótido antisentido dirigido a DGAT2. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende por lo menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tiene una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198, y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tiene una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198, y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases que consiste de cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198, y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 484137, ISIS 484085, ISIS 484129, ISIS 495576, ISIS 501861, ISIS 502194, ISIS 525443 e ISIS 525612. En ciertas realizaciones el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 769355, ISIS 769356 e ISIS 769. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto antisentido puede ser un oligonucleótido de cadena sencilla. En ciertos aspectos, el compuesto antisentido se administra al individuo por vía parenteral.

Ciertas realizaciones se refieren a un inhibidor específico de DGAT2 para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con NAFLD. En ciertos aspectos, la enfermedad es NASH. En ciertos aspectos, la enfermedad es esteatosis hepática. En ciertos aspectos, la enfermedad es cirrosis hepática. En ciertos aspectos, la enfermedad es un carcinoma hepatocelular. Ciertas realizaciones se refieren a un inhibidor específico de DGAT2 para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con síndromes de lipodistrofia. En ciertos aspectos, la enfermedad es una lipodistrofia parcial. En ciertos aspectos, el inhibidor es un compuesto antisentido dirigido a DGAT2. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido dirigido a DGAT2, como un oligonucleótido antisentido dirigido a DGAT2. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende por lo menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el

inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 484137, ISIS 484085, ISIS 484129, ISIS 495576, ISIS 501861, ISIS 502194, ISIS 525443 e ISIS 525612. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 769355, ISIS 769356 e ISIS 769357. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto antisentido puede ser un oligonucleótido de cadena sencilla. En ciertos aspectos, el compuesto antisentido se administra al individuo por vía parenteral.

Ciertas realizaciones se refieren a un inhibidor específico de DGAT2 para reducir o inhibir la síntesis de triglicéridos, la síntesis de lípidos hepática y la resistencia a la insulina en el hígado de un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con NAFLD o síndromes de lipodistrofia que comprende administrar un inhibidor específico de DGAT2 al individuo, reduciendo o inhibiendo de este modo la síntesis de triglicéridos, la síntesis de lípidos hepática y la resistencia a la insulina en el hígado del individuo. Ciertas realizaciones se refieren a un inhibidor específico de DGAT2 para reducir o inhibir la síntesis de triglicéridos, la síntesis de lípidos y la resistencia a la insulina en el tejido adiposo de un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con NAFLD o síndromes de lipodistrofia que comprende administrar un inhibidor específico de DGAT2 al individuo, reduciendo o inhibiendo de este modo la síntesis de triglicéridos, la síntesis de lípidos y la resistencia a la insulina en el tejido adiposo del individuo. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido dirigido a DGAT2, como un oligonucleótido antisentido dirigido a DGAT2. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende por lo menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 484137, ISIS 484085, ISIS 484129, ISIS 495576, ISIS 501861, ISIS 502194, ISIS 525443 e ISIS 525612. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 769355, ISIS 769356 e ISIS 769357. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto antisentido puede ser un oligonucleótido de cadena sencilla.

Ciertas realizaciones se refieren al uso de un inhibidor específico de DGAT2 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con NAFLD. En ciertos aspectos, la enfermedad es NASH. En ciertos aspectos, la enfermedad es esteatosis hepática. En ciertos aspectos, la enfermedad es cirrosis hepática. En ciertos aspectos, la enfermedad es un carcinoma hepatocelular. Ciertas realizaciones se refieren al uso de un inhibidor específico de DGAT2 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con síndromes de lipodistrofia. En ciertos aspectos, la enfermedad es lipodistrofia parcial. En ciertos aspectos, el inhibidor es un compuesto antisentido dirigido a DGAT2. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido dirigido a DGAT2, como un oligonucleótido antisentido dirigido a DGAT2. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia

de nucleobases que comprende por lo menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 484137, ISIS 484085, ISIS 484129, ISIS 495576, ISIS 501861, ISIS 502194, ISIS 525443 e ISIS 525612. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 769355, ISIS 769356 e ISIS 769357. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto antisentido puede ser un oligonucleótido de cadena sencilla. En ciertos aspectos, el compuesto antisentido se administra al individuo por vía parenteral.

Ciertas realizaciones se refieren al uso de un inhibidor específico de DGAT2 para la fabricación de un medicamento para reducir o inhibir la síntesis de triglicéridos, la síntesis de lípidos hepática y la resistencia a la insulina en el hígado de un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con NAFLD o síndromes de lipodistrofia. Ciertas realizaciones se refieren al uso de un inhibidor específico de DGAT2 para la fabricación de un medicamento para reducir o inhibir la síntesis de triglicéridos, la síntesis de lípidos hepática y la resistencia a la insulina en el hígado de un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con NAFLD o síndromes de lipodistrofia. Ciertas realizaciones se refieren al uso de un inhibidor específico de DGAT2 para la fabricación de un medicamento para reducir o inhibir la síntesis de triglicéridos, la síntesis de lípidos y la resistencia a la insulina en el tejido adiposo de un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con NAFLD o síndromes de lipodistrofia. Ciertas realizaciones se refieren al uso de un inhibidor específico de DGAT2 para la fabricación de un medicamento para reducir o inhibir la síntesis de triglicéridos, la síntesis de lípidos y la resistencia a la insulina en el tejido adiposo de un individuo que tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad asociada con NAFLD o síndromes de lipodistrofia. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido dirigido a DGAT2, como un oligonucleótido antisentido dirigido a DGAT2. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende por lo menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 484137, ISIS 484085, ISIS 484129, ISIS 495576, ISIS 501861, ISIS 502194, ISIS 525443 e ISIS 525612. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 769355, ISIS 769356 e ISIS 769357. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto antisentido puede ser un oligonucleótido de cadena sencilla.

En ciertas realizaciones, un método para inhibir la expresión de DGAT2 en una célula comprende poner en contacto la célula con un inhibidor específico de DGAT2. En ciertas realizaciones, la célula es un hepatocito. En ciertas realizaciones, la célula está en el hígado de un individuo. En ciertas realizaciones, la célula es una célula de tejido adiposo de un individuo. En ciertas realizaciones, la célula se encuentra en el tejido adiposo de un individuo. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido dirigido a DGAT2, como un

oligonucleótido antisentido dirigido a DGAT2. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende por lo menos 8 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados y que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es un compuesto antisentido que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado y un grupo conjugado, en donde el oligonucleótido modificado consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 y 4373. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 484137, ISIS 484085, ISIS 484129, ISIS 495576, ISIS 501861, ISIS 502194, ISIS 525443 e ISIS 525612. En ciertas realizaciones, el inhibidor específico de DGAT2 es ISIS 769355, ISIS 769356 e ISIS 769357. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto antisentido puede ser un oligonucleótido de cadena sencilla. En ciertos aspectos, el compuesto antisentido se administra al individuo por vía parenteral.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto antisentido dirigido a DGAT2. En ciertos aspectos, el compuesto antisentido es un oligonucleótido antisentido, por ejemplo, un oligonucleótido antisentido que consiste de 8 a 80 nucleósidos enlazados, de 12 a 30 nucleósidos enlazados o de 20 nucleósidos enlazados. En ciertos aspectos, el oligonucleótido antisentido es por lo menos un 80%, 85%, 90%, 95% o 100% complementario a cualquiera de las secuencias de nucleobases enumeradas en las SEQ ID NO: 1-4. En ciertos aspectos, el oligonucleótido antisentido comprende por lo menos un enlace internucleosídico modificado, por lo menos un azúcar modificado y/o por lo menos una nucleobase modificada. En ciertos aspectos, el enlace internucleosídico modificado es un enlace internucleosídico fosforotioato, el azúcar modificado es un azúcar bicíclico o un 2'-O-metoxietilo, y la nucleobase modificada es una 5-metilcitosina. En ciertos aspectos, el oligonucleótido modificado comprende un segmento de hueco que consiste de 2'-desoxinucleósidos enlazados; un segmento de ala 5' que consiste de nucleósidos enlazados; y un segmento de ala 3' que consiste de nucleósidos enlazados, en donde el segmento de hueco se coloca inmediatamente adyacente y entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3' y en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar modificado.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el oligonucleótido antisentido consiste de 12 a 30, de 15 a 30, de 15 a 25, de 15 a 24, de 16 a 24, de 17 a 24, de 18 a 24, de 19 a 24, de 20 a 24, de 19 a 22, de 20 a 22, de 16 a 20 o de 17 o 20 nucleósidos enlazados. En ciertos aspectos, el oligonucleótido antisentido es por lo menos un 80%, 85%, 90%, 95% o 100% complementario a cualquiera de las secuencias de nucleobases enumeradas en las SEQ ID NO: 1-4. En ciertos aspectos, el oligonucleótido antisentido comprende por lo menos un enlace internucleosídico modificado, por lo menos un azúcar modificado y/o por lo menos una nucleobase modificada. En ciertos aspectos, el enlace internucleosídico modificado es un enlace internucleosídico fosforotioato, el azúcar modificado es un azúcar bicíclico o un 2'-O-metoxietilo, y la nucleobase modificada es una 5-metilcitosina. En ciertos aspectos, el oligonucleótido modificado comprende un segmento de hueco que consiste de 2'-desoxinucleósidos enlazados; un segmento de ala 5' que consiste de nucleósidos enlazados; y un segmento de ala 3' que consiste de nucleósidos enlazados, en donde el segmento de hueco está situado inmediatamente adyacente y entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3' y en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar modificado.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679, en donde el modificado oligonucleótido comprende:

- un segmento de hueco que consiste de 2'-desoxinucleósidos enlazados;
- un segmento de ala 5' que consiste de nucleósidos enlazados; y
- un segmento de ala 3' que consiste de nucleósidos enlazados;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3' y en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar modificado.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende un grupo conjugado y un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

- 5 un segmento de hueco que consiste de 2'-desoxinucleósidos enlazados;
un segmento de ala 5' que consiste de nucleósidos enlazados; y
un segmento de ala 3' que consiste de nucleósidos enlazados;
- 10 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3' y en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar modificado.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 10 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1423, 1371, 1415, 1849, 2959, 3292, 4198 o 4373, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

- 15 un segmento de hueco que consiste de 2'-desoxinucleósidos enlazados;
un segmento de ala 5' que consiste de nucleósidos enlazados; y
20 un segmento de ala 3' que consiste de nucleósidos enlazados;
- en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3' y en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar modificado.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 16 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 1423, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

- 25 un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;
un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y
un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;
30 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es
35 un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste de la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 1423, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

- 40 un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;
un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y
un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;
- 45 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende un grupo conjugado y un oligonucleótido modificado que consiste de 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste de la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 1423, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

- 55 un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;
un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y
un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;
60 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es
un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 16 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 1371, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

- 65

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;

un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y

un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste de la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 1371, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;

un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y

un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 16 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 1415, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;

un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y

un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste de la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 1415, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;

un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y

un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 16 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 1849, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;

un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y

un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste de la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 1849, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;

un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y

un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;

en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada

nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 16 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 2959, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;
un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y
un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;
en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste de la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 2959, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;
un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y
un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;
en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 16 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 3292, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;
un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y
un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;
en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 20 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste de la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 3292, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;
un segmento de ala 5' que consiste de cinco nucleósidos enlazados; y
un segmento de ala 3' que consiste de cinco nucleósidos enlazados;
en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 14 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 4198, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;
un segmento de ala 5' que consiste de tres nucleósidos enlazados; y
un segmento de ala 3' que consiste de cuatro nucleósidos enlazados;
en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o que consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 17 nucleósidos enlazados que

tienen una secuencia de nucleobases que consiste de la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 4198, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;
 un segmento de ala 5' que consiste de tres nucleósidos enlazados; y
 un segmento de ala 3' que consiste de cuatro nucleósidos enlazados;
 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 14 a 30 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 4373, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;
 un segmento de ala 5' que consiste de tres nucleósidos enlazados; y
 un segmento de ala 3' que consiste de cuatro nucleósidos enlazados;
 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 puede ser un compuesto que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado que consiste de 17 nucleósidos enlazados que tienen una secuencia de nucleobases que consiste de la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 4373, en donde el oligonucleótido modificado comprende:

un segmento de hueco que consiste de diez 2'-desoxinucleósidos enlazados;
 un segmento de ala 5' que consiste de tres nucleósidos enlazados; y
 un segmento de ala 3' que consiste de cuatro nucleósidos enlazados;
 en donde el segmento de hueco está situado entre el segmento de ala 5' y el segmento de ala 3'; en donde cada nucleósido de cada segmento de ala comprende un azúcar 2'MOE; en donde cada enlace internucleosídico es un enlace fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En cualquiera de los métodos o usos anteriores, el inhibidor específico de DGAT2 se administra por vía subcutánea, como por ejemplo mediante inyección subcutánea.

Compuestos antisentido

Los compuestos oligoméricos incluyen, pero no se limitan a, oligonucleótidos, oligonucleósidos, análogos de oligonucleótidos, compuestos antisentido, oligonucleótidos antisentido y ARNip. Un compuesto oligomérico puede ser "antisentido" para un ácido nucleico objetivo, lo que significa que es capaz de experimentar hibridación con un ácido nucleico objetivo a través de enlaces de hidrógeno.

En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una secuencia de nucleobases que, cuando se escribe en la dirección 5' a 3', comprende el complemento inverso del segmento objetivo de un ácido nucleico objetivo al que se dirige.

En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 10 a 30 subunidades. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 12 a 30 subunidades. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 12 a 22 subunidades. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 14 a 30 subunidades. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 14 a 20 subunidades. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 15 a 30 subunidades. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 15 a 20 subunidades. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 16 a 30 subunidades. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 16 a 20 subunidades. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 17 a 30 subunidades. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 17 a 20 subunidades. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 18 a 30 subunidades. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 18 a 21 subunidades. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene una longitud de 18 a 20 subunidades. En otras palabras, tales compuestos antisentido tienen de 12 a 30 subunidades enlazadas, de 14 a 30 subunidades enlazadas, de 14 a 20 subunidades, de 15 a 30 subunidades, de 15 a 20 subunidades, de 16 a 30 subunidades, de 16 a 20 subunidades, de 17 a 30 subunidades, de 17 a 20 subunidades, de 18 a 30 subunidades, de 18 a 20 subunidades, de 18 a 21 subunidades, de 20 a 30 subunidades o de 12 a 22 subunidades enlazadas, respectivamente. En ciertas realizaciones, un

compuesto antisentido tiene 14 subunidades de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene 16 subunidades de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene 17 subunidades de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene 18 subunidades de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene 19 subunidades de longitud. En ciertas realizaciones, un compuesto antisentido tiene 20 subunidades de longitud. En otras realizaciones, el compuesto antisentido tiene de 8 a 80, de 12 a 50, de 13 a 30, de 13 a 50, de 14 a 30, de 14 a 50, de 15 a 30, de 15 a 50, de 16 a 30, de 16 a 50, de 17 a 30, de 17 a 50, de 18 a 22, de 18 a 24, de 18 a 30, de 18 a 50, de 19 a 22, de 19 a 30, de 19 a 50 o 20 a 30 subunidades enlazadas. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido tienen 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 u 80 subunidades enlazadas de longitud, o un intervalo definido por dos cualquiera de los dos valores anteriores. En algunas realizaciones, el compuesto antisentido es un oligonucleótido antisentido y las subunidades unidas son nucleótidos, nucleósidos o nucleobases.

En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido o el compuesto oligomérico puede comprender además características o elementos adicionales, como un grupo conjugado, que se unen al oligonucleótido. En realizaciones en las que un grupo conjugado comprende un nucleósido (es decir, un nucleósido que une el grupo conjugado al oligonucleótido), el nucleósido del grupo conjugado no se cuenta en la longitud del oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos antisentido se pueden acortar o trincar. Por ejemplo, un solo nucleósido puede eliminarse del extremo 5' (truncamiento 5') o, alternativamente, del extremo 3' (truncamiento 3'). Un compuesto antisentido acortado o truncado dirigido a un ácido nucleico de DGAT2 puede tener dos subunidades eliminadas del extremo 5' o, alternativamente, puede tener dos subunidades eliminadas del extremo 3' del compuesto antisentido. Alternativamente, los nucleósidos eliminados pueden dispersarse por todo el compuesto antisentido, por ejemplo, en un compuesto antisentido que tiene un nucleósido eliminado del extremo 5' y un nucleósido eliminado del extremo 3'.

Cuando está presente una única subunidad adicional en un compuesto antisentido alargado, la subunidad adicional puede estar localizada en el extremo 5' o 3' del compuesto antisentido. Cuando están presentes dos o más subunidades adicionales, las subunidades añadidas pueden ser adyacentes entre sí, por ejemplo, en un compuesto antisentido que tiene dos subunidades añadidas al extremo 5' (adición 5'), o alternativamente al extremo 3' (adición 3'), del compuesto antisentido. Alternativamente, las subunidades añadidas pueden dispersarse por todo el compuesto antisentido, por ejemplo, en un compuesto antisentido que tiene una subunidad añadida al extremo 5' y una subunidad añadida al extremo 3'.

Es posible aumentar o disminuir la longitud de un compuesto antisentido, como un oligonucleótido antisentido, y/o introducir bases malapareadas sin eliminar la actividad (Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992; Gautschi et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 93:463-471, marzo de 2001; Maher y Dolnick *Nuc. Acid. Res.* 16:3341-3358, 1988). Sin embargo, cambios aparentemente pequeños en la secuencia de oligonucleótidos, química y el motivo pueden marcar grandes diferencias en una o más de las muchas propiedades requeridas para el desarrollo clínico (Seth et al. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 10; Egli et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 16642).

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son de cadena sencilla y consisten de un compuesto oligomérico. El oligonucleótido de tales compuestos antisentido de cadena sencilla es un oligonucleótido antisentido. En ciertas realizaciones, se modifica el oligonucleótido antisentido de un compuesto antisentido de cadena sencilla. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido de un compuesto antisentido de cadena sencilla o un compuesto oligomérico comprende una secuencia de nucleobases autocomplementaria. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son de cadena doble y comprenden dos compuestos oligoméricos que forman un dúplex. En ciertas de tales realizaciones, un compuesto oligomérico de un compuesto antisentido de cadena doble comprende uno o más grupos conjugados. En ciertas realizaciones, cada compuesto oligomérico de un compuesto antisentido de cadena doble comprende uno o más grupos conjugados. En ciertas realizaciones, cada oligonucleótido de un compuesto antisentido de cadena doble es un oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido de un compuesto antisentido de cadena doble es un oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido de un compuesto antisentido de cadena doble es un oligonucleótido antisentido. En ciertas de tales realizaciones, el oligonucleótido antisentido es un oligonucleótido modificado. Los ejemplos de compuestos antisentido de cadena sencilla y de cadena doble incluyen, pero no se limitan a, oligonucleótidos antisentido, ARNip, oligonucleótidos dirigidos a microARN y compuestos de ARNi de cadena sencilla, como ARN de horquilla pequeña (ARNhc), ARNip de cadena sencilla (ARNmc), e imitadores de microARN.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son compuestos de ARN interferente (ARNi), que incluyen compuestos de ARN de cadena doble (también denominados ARN de interferencia corto o ARNip) y compuestos de ARNi de cadena sencilla (o ARNmc). Tales compuestos funcionan por lo menos en parte a través de la vía RISC para degradar y/o secuestrar un ácido nucleico objetivo (por tanto, incluyen microARN/compuestos miméticos de microARN). Como se usa en la presente, el término ARNip se pretende que sea equivalente a otros términos usados para describir moléculas de ácidos nucleicos que son capaces de mediar en la secuencia

específica de ARNi, por ejemplo, ARN interferente corto (ARNip), ARN de cadena doble (ARNdc), micro-ARN (ARNmi), ARN de horquilla corta (ARNhc), oligonucleótido interferente corto, ácido nucleico interferente corto, oligonucleótido modificado interferente corto, ARNip químicamente modificado, ARN de silenciamiento génico postranscripcional (ARNptgs) y otros. Además, como se usa en la presente, se pretende que el término ARNi sea equivalente a otros términos usados para describir la interferencia de ARN específica de secuencia, como el silenciamiento génico postranscripcional, la inhibición de la traducción o la epigenética.

En ciertas realizaciones, un compuesto de cadena doble puede comprender cualquiera de las secuencias de oligonucleótidos dirigidas a DGAT2 descritas en la presente. En ciertas realizaciones, un compuesto de cadena doble comprende una primera cadena que comprende por lo menos una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleobase contiguas de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679 y una segunda cadena. En ciertas realizaciones, un compuesto de cadena doble comprende una primera cadena que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679 y una segunda cadena. En ciertas realizaciones, el compuesto de cadena doble comprende ribonucleótidos en los que la primera cadena tiene uracilo (U) en lugar de timina (T) en cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, un compuesto de cadena doble comprende (i) una primera cadena que comprende una secuencia de nucleobases complementaria al sitio en DGAT2 al que se dirige cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679, y (ii) una segunda cadena. En ciertas realizaciones, el compuesto de cadena doble comprende uno o más nucleótidos modificados en los que la posición 2' del azúcar contiene un halógeno (como un grupo flúor; 2'-F) o contiene un grupo alcoxi (como un grupo metoxi; 2'-OMe). En ciertas realizaciones, el compuesto de cadena doble comprende por lo menos una modificación de azúcar 2'-F y por lo menos una modificación de azúcar 2'-OMe. En ciertas realizaciones, la por lo menos una modificación de azúcar 2'-F y la por lo menos una modificación de azúcar 2'-OMe están dispuestas en un patrón alterno durante por lo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 nucleobases contiguas a lo largo de una cadena del compuesto de ARNdc. En ciertas realizaciones, el compuesto de cadena doble comprende uno o más enlaces entre nucleótidos adyacentes distintos de un enlace fosfodiéster de origen natural. Los ejemplos de tales enlaces incluyen enlaces de fosforamida, fósforotioato y fósforoditioato. Los compuestos de cadena doble también pueden ser moléculas de ácido nucleico modificadas químicamente como se enseña en la Patente de Estados Unidos Nº 6.673.661. En otras realizaciones, el ARNdc contiene una o dos cadenas protegidas, como se divulga, por ejemplo, en la WO 00/63364, presentada el 19 de abril de 2000. En ciertas realizaciones, la primera cadena del compuesto de doble cadena es una cadena guía de ARNip y la segunda cadena del compuesto de doble cadena es una cadena pasajera de ARNip. En ciertas realizaciones, la segunda cadena del compuesto de cadena doble es complementaria a la primera cadena. En ciertas realizaciones, cada cadena del compuesto de cadena doble consiste de 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, la primera o la segunda cadena del compuesto de cadena doble pueden comprender un grupo conjugado.

En ciertas realizaciones, un compuesto de ARNi de cadena sencilla (ARNimc) puede comprender cualquiera de las secuencias de oligonucleótidos dirigidas a DGAT2 descritas en la presente. En ciertas realizaciones, un compuesto de ARNimc comprende por lo menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 porciones de nucleobases contiguas de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, un compuesto de ARNimc comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, el compuesto de ARNimc comprende ribonucleótidos en los que el uracilo (U) está en lugar de la timina (T) en cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, un compuesto de ARNimc comprende una secuencia de nucleobases complementaria al sitio en DGAT2 al que se dirige cualquiera de las SEQ ID NO: 16-4679. En ciertas realizaciones, un compuesto de ARNimc comprende uno o más nucleótidos modificados en los que la posición 2' en el azúcar contiene un halógeno (como un grupo flúor; 2'-F) o contiene un grupo alcoxi (como un grupo metoxi; 2'-OMe). En ciertas realizaciones, un compuesto de ARNimc comprende por lo menos una modificación de azúcar 2'-F y por lo menos una modificación de azúcar 2'-OMe. En ciertas realizaciones, la por lo menos una modificación de azúcar 2'-F y por lo menos una modificación de azúcar 2'-OMe están dispuestas en un patrón alterno durante por lo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleobases contiguas a lo largo de una cadena del compuesto ARNimc. En ciertas realizaciones, el compuesto de ARNimc comprende uno o más enlaces entre nucleótidos adyacentes distintos de un enlace fosfodiéster de origen natural. Ejemplos de tales enlaces incluyen enlaces fosforamida, fosforotioato y fosforoditioato. Los compuestos de ARNimc también pueden ser moléculas de ácido nucleico modificadas químicamente como se enseña en la Patente de Estados Unidos Nº 6.673.661. En otras realizaciones, el ARNimc contiene una cadena protegida, como se describe, por ejemplo, en la WO 00/63364, presentada el 19 de abril de 2000. En ciertas realizaciones, el compuesto ARNimc consiste de 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 nucleósidos enlazados. En ciertas realizaciones, el compuesto de ARNimc puede comprender un grupo conjugado.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden oligonucleótidos modificados. Ciertos oligonucleótidos modificados tienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras configuraciones estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S), como α o β , como para anómeros de azúcar, o como (D) o (L) como para aminoácidos, etc. Incluidos en los oligonucleótidos modificados proporcionados en la presente están todos los isómeros posibles, incluyendo sus formas racémicas y ópticamente puras, a menos que se especifique lo contrario. De igual manera, también se incluyen todos los isómeros cis y trans y las formas tautoméricas.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido y los compuestos oligoméricos descritos en la presente comprenden oligonucleótidos modificados. Tales oligonucleótidos modificados pueden contener cualquier combinación de fracciones de azúcares modificados, nucleobases modificadas, enlaces internucleosídicos modificados, motivos y/o longitudes descritos en la presente.

Ciertos mecanismos de compuestos antisentido

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son capaces de hibridar con un ácido nucleico objetivo, dando como resultado por lo menos una actividad antisentido. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido afectan específicamente a uno o más ácidos nucleicos objetivo. Tales compuestos antisentido específicos comprenden una secuencia de nucleobases que hibrida con uno o más ácidos nucleicos objetivo, lo que da como resultado una o más actividades antisentido deseadas y no hibrida con uno o más ácidos nucleicos no objetivo o no hibrida con uno o más ácidos nucleicos no objetivo de tal manera que da como resultado una actividad antisentido no deseada.

En ciertas actividades antisentido, la hibridación de un compuesto antisentido con un ácido nucleico objetivo da como resultado el reclutamiento de una proteína que escinde el ácido nucleico objetivo. Por ejemplo, ciertos compuestos antisentido dan como resultado la escisión del ácido nucleico objetivo mediada por RNasa H. La RNasa H es una endonucleasa celular que escinde la cadena de ARN de un dúplex ARN:ADN. El ADN en dicho dúplex ARN:ADN no necesita ser ADN no modificado. En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos antisentido que son suficientemente "similares al ADN" para provocar la actividad de la RNasa H. Además, en ciertas realizaciones, se toleran uno o más nucleósidos no similares a ADN en el hueco de un gapmer.

En ciertas actividades antisentido, un compuesto antisentido o una porción de un compuesto antisentido se carga en un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), lo que da como resultado en última instancia la escisión del ácido nucleico objetivo. Por ejemplo, ciertos compuestos antisentido dan como resultado la escisión del ácido nucleico objetivo por Argonaute. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido que se cargan en RISC son compuestos de ARNi.

En ciertas realizaciones, la hibridación de un compuesto antisentido con una dosis de ácido nucleico objetivo no da como resultado el reclutamiento de una proteína que escinde ese ácido nucleico objetivo. En ciertas de tales realizaciones, la hibridación del compuesto antisentido con el ácido nucleico objetivo da como resultado la alteración del corte y empalme del ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, la hibridación de un compuesto antisentido con un ácido nucleico objetivo da como resultado la inhibición de una interacción de unión entre el ácido nucleico objetivo y una proteína u otro ácido nucleico. En ciertas de tales realizaciones, la hibridación de un compuesto antisentido con un ácido nucleico objetivo da como resultado la alteración de la traducción del ácido nucleico objetivo.

Las actividades antisentido pueden observarse directa o indirectamente. En ciertas realizaciones, la observación o detección de una actividad antisentido implica la observación o detección de un cambio en la cantidad de un ácido nucleico o proteína objetivo codificada por dicho ácido nucleico objetivo, un cambio en la proporción de variantes de corte y empalme de un ácido nucleico o proteína, y/o un cambio fenotípico en una célula o animal.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados que tienen un motivo de azúcar gapmer descritos en la presente tienen propiedades deseables en comparación con los oligonucleótidos que no son gapmer o con los gapmeros que tienen otros motivos de azúcar. En ciertas circunstancias, es deseable identificar motivos que den como resultado una combinación favorable de una actividad antisentido potente y una toxicidad relativamente baja. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen un índice terapéutico favorable (medida de actividad dividida por la medida de toxicidad).

Ácidos nucleicos objetivo, regiones objetivo y secuencias de nucleótidos

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden o consisten en un oligonucleótido que comprende una región que es complementaria a un ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico objetivo es una molécula de ARN endógeno. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico objetivo codifica una proteína. En ciertas de tales realizaciones, el ácido nucleico objetivo se selecciona de: un ARNm y un pre-ARNm, incluyendo regiones intrónicas, exónicas y no traducidas. En ciertas realizaciones, el ARN objetivo es un ARNm. En ciertas realizaciones, el ácido nucleico objetivo es un pre-ARNm. En ciertas de tales realizaciones, la región objetivo está completamente dentro de un intrón. En ciertas realizaciones, la región objetivo abarca una unión de intrón/exón. En ciertas realizaciones, la región objetivo está por lo menos en un 50% dentro de un intrón.

Las secuencias de nucleótidos que codifican DGAT2 incluyen, sin limitación, las siguientes: RefSeq Nº NM_032564.3 (designada en la presente como SEQ ID NO: 1), nucleótidos 5669186 a 5712008 de la RefSeq Nº NT_033927.5 (designada en la presente como SEQ ID NO: 2), nucleótidos 20780400 a 20823450 de la RefSeq Nº

NT_167190.1 (designada en la presente como SEQ ID NO: 4878), RefSeq N° AK091870.1 (designada en la presente como SEQ ID NO: 4879), y los nucleótidos 1232000 a 1268000 de la RefSeq N° NW_001100387.1 (designada en la presente como SEQ ID NO: 3).

5 **Hibridación**

En algunas realizaciones, la hibridación se produce entre un compuesto antisentido divulgado en la presente y un ácido nucleico de DGAT2. El mecanismo más común de hibridación implica enlaces de hidrógeno (por ejemplo, enlaces de hidrógeno de Watson-Crick, Hoogsteen o Hoogsteen inverso) entre nucleobases complementarias de las moléculas de ácidos nucleicos.

La hibridación puede producirse bajo condiciones variables. Las condiciones de hibridación dependen de la secuencia y están determinadas por la naturaleza y composición de las moléculas de ácido nucleico a hibridar.

Los métodos para determinar si una secuencia es específicamente hibridable con un ácido nucleico objetivo son bien conocidos en la técnica. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido proporcionados en la presente son específicamente hibridables con un ácido nucleico de DGAT2.

Complementariedad

Se dice que un oligonucleótido es complementario con otro ácido nucleico cuando la secuencia de nucleobases de dicho oligonucleótido o una o más regiones del mismo coincide con la secuencia de nucleobases de otro oligonucleótido o ácido nucleico o una o más regiones de los mismos cuando las dos secuencias de nucleobases se alinean en direcciones opuestas. Las coincidencias de nucleobases o las nucleobases complementarias, como se describe en la presente, se limitan a adenina (A) y timina (T), adenina (A) y uracilo (U), citosina (C) y guanina (G) y 5-metil citosina (mC) y guanina (G) a menos que se especifique lo contrario. Los oligonucleótidos y/o los ácidos nucleicos complementarios no necesitan tener complementariedad de nucleobase en cada nucleósido y pueden incluir uno o más malapareamientos de nucleobases. Un oligonucleótido es completamente complementario o 100% complementario cuando tal oligonucleótido tiene coincidencia de nucleobases en cada nucleósido sin ningún malapareamiento de nucleobases.

Las nucleobases no complementarias entre un compuesto antisentido y un ácido nucleico de DGAT2 pueden tolerarse siempre que el compuesto antisentido siga siendo capaz de hibridar específicamente con un ácido nucleico objetivo. Además, un compuesto antisentido puede hibridar sobre uno o más segmentos de un ácido nucleico de DGAT2 de tal manera que los segmentos intermedios o adyacentes no estén implicados en el evento de hibridación (por ejemplo, una estructura de giro, malapareamiento o estructura de horquilla).

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido proporcionados en la presente, o una porción específica de los mismos, son, o son por lo menos, un 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% complementarios a un ácido nucleico de DGAT2, una región objetivo, un segmento objetivo o una porción específica del mismo. En ciertas de tales realizaciones, la región de complementariedad completa tiene una longitud de 6 a 20 nucleobases. En ciertas de tales realizaciones, la región de complementariedad completa tiene una longitud de 10 a 18 nucleobases. En ciertas de tales realizaciones, la región de complementariedad completa tiene una longitud de 18 a 20 nucleobases. El porcentaje de complementariedad de un compuesto antisentido con un ácido nucleico objetivo puede determinarse usando métodos rutinarios.

Por ejemplo, un compuesto antisentido en el que 18 de las 20 nucleobases del compuesto antisentido son complementarias a una región objetivo y, por lo tanto, hibridarían específicamente, representaría una complementariedad del 90 por ciento. En este ejemplo, las nucleobases no complementarias restantes pueden estar agrupadas o intercaladas con nucleobases complementarias y no es necesario que sean contiguas entre sí o con nucleobases complementarias. Como tal, un compuesto antisentido que tiene 18 nucleobases de longitud que tiene cuatro nucleobases no complementarias que están flanqueadas por dos regiones de complementariedad completa con el ácido nucleico objetivo tendría una complementariedad general del 77,8% con el ácido nucleico objetivo.

El porcentaje de complementariedad de un compuesto antisentido con una región de un ácido nucleico objetivo puede determinarse rutinariamente usando programas BLAST (herramientas básicas de búsqueda de alineación local) y programas PowerBLAST conocidos en la técnica (Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403 410; Zhang y Madden, Genome Res., 1997, 7, 649 656). El porcentaje de homología, identidad de secuencia o complementariedad puede determinarse, por ejemplo, mediante el programa Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, versión 8 para Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.), usando la configuración predeterminada, que usa el algoritmo de Smith y Waterman (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482 489).

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido proporcionados en la presente, o porciones especificadas de los mismos, son completamente complementarios (es decir, 100% complementarios) con un ácido

nucleico objetivo, o una porción específica del mismo. Por ejemplo, un compuesto antisentido puede ser completamente complementario con un ácido nucleico de DGAT2, o una región objetivo, o un segmento objetivo o secuencia objetivo del mismo. Como se usa en la presente, "completamente complementario" significa que cada nucleobase de un compuesto antisentido es capaz de emparejarse de manera precisa con las nucleobases correspondientes de un ácido nucleico objetivo. Por ejemplo, un compuesto antisentido de 20 nucleobases es completamente complementario con una secuencia objetivo que tiene una longitud de 400 nucleobases, siempre que haya una porción de 20 nucleobases del ácido nucleico objetivo correspondiente que sea completamente complementaria con el compuesto antisentido. También puede usarse completamente complementario en referencia a una porción específica del primer y/o el segundo ácido nucleico. Por ejemplo, una porción de 20 nucleobases de un compuesto antisentido de 30 nucleobases puede ser "completamente complementaria" con una secuencia objetivo que tiene 400 nucleobases de longitud. La porción de 20 nucleobases del oligonucleótido de 30 nucleobases es completamente complementaria con la secuencia objetivo si la secuencia objetivo tiene una porción correspondiente de 20 nucleobases en donde cada nucleobase es complementaria a la porción de 20 nucleobases del compuesto antisentido. Al mismo tiempo, el compuesto antisentido completo de 30 nucleobases puede o no ser completamente complementario con la secuencia objetivo, dependiendo de si las 10 nucleobases restantes del compuesto antisentido también son complementarias con la secuencia objetivo.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden una o más nucleobases malapareadas con respecto al ácido nucleico objetivo. En ciertas de tales realizaciones, la actividad antisentido contra el objetivo se reduce por tal malapareamiento, pero la actividad contra un no objetivo se reduce en una cantidad mayor. Por tanto, en ciertas de tales realizaciones se mejora la selectividad del compuesto antisentido. En ciertas realizaciones, el malapareamiento se coloca específicamente dentro de un oligonucleótido que tiene un motivo gapmer. En ciertas de tales realizaciones, el malapareamiento está en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 desde el extremo 5' de la región de hueco. En ciertas de tales realizaciones, el malapareamiento está en la posición 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 desde el extremo 3' de la región de hueco. En ciertas de tales realizaciones, el malapareamiento está en la posición 1, 2, 3 o 4 desde el extremo 5' de la región de ala. En ciertas de tales realizaciones, el malapareamiento está en la posición 4, 3, 2 o 1 desde el extremo 3' de la región de ala.

La localización de una nucleobase no complementaria puede estar en el extremo 5' o en el extremo 3' del compuesto antisentido. Alternativamente, la nucleobase o las nucleobases no complementarias pueden estar en una posición interna del compuesto antisentido. Cuando están presentes dos o más nucleobases no complementarias, pueden ser contiguas (es decir, estar enlazadas) o no contiguas. En una realización, una nucleobase no complementaria está localizada en el segmento de ala de un oligonucleótido antisentido gapmer.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden una o más nucleobases malapareadas con respecto al ácido nucleico objetivo. En ciertas de tales realizaciones, la actividad antisentido contra el objetivo se reduce por tal malapareamiento, pero la actividad contra un no objetivo se reduce en una cantidad mayor. Por tanto, en ciertas de tales realizaciones, se mejora la selectividad del compuesto antisentido. En ciertas realizaciones, el malapareamiento se sitúa específicamente dentro de un oligonucleótido que tiene un motivo gapmer. En ciertas de tales realizaciones, el malapareamiento está en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 desde el extremo 5' de la región de hueco. En ciertas de tales realizaciones, el malapareamiento está en la posición 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 desde el extremo 3' de la región de hueco. En ciertas de tales realizaciones, el malapareamiento está en la posición 1, 2, 3 o 4 desde el extremo 5' de la región de ala. En ciertas de tales realizaciones, el malapareamiento está en la posición 4, 3, 2 o 1 desde el extremo 3' de la región de ala.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido que tienen, o tienen hasta 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleobases de longitud comprenden no más de 4, no más de 3, no más de 2, o no más de 1 nucleobases no complementarias con respecto a un ácido nucleico objetivo, como un ácido nucleico de DGAT2, o una porción específica del mismo.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido que tienen, o tienen hasta 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 nucleobases de longitud comprenden no más de 6, no más de 5, no más de 4, no más de 3, no más de 2, o no más de 1 nucleobases no complementarias con respecto a un ácido nucleico objetivo, como un ácido nucleico de DGAT2, o una porción específica del mismo.

Los compuestos antisentido proporcionados también incluyen aquellos que son complementarios a una porción de un ácido nucleico objetivo. Como se usa en la presente, "porción" se refiere a un número definido de nucleobases contiguas (es decir, enlazadas) dentro de una región o segmento de un ácido nucleico objetivo. Una "porción" también puede referirse a un número definido de nucleobases contiguas de un compuesto antisentido. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son complementarios con por lo menos una porción de 8 nucleobases de un segmento objetivo. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son complementarios con por lo menos una porción de 9 nucleobases de un segmento objetivo. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son complementarios con por lo menos una porción de 10 nucleobases de un segmento objetivo. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son complementarios con por lo menos una porción de 11 nucleobases de un segmento objetivo. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son complementarios

con por lo menos una porción de 12 nucleobases de un segmento objetivo. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son complementarios con por lo menos una porción de 13 nucleobases de un segmento objetivo. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son complementarios con por lo menos una porción de 14 nucleobases de un segmento objetivo. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido son complementarios con por lo menos una porción de 15 nucleobases de un segmento objetivo. También se contemplan compuestos antisentido que son complementarios con por lo menos una porción de 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más nucleobases de un segmento objetivo, o un intervalo definido por dos cualquiera de estos valores.

Identidad

Los compuestos antisentido proporcionados en la presente también pueden tener un porcentaje definido de identidad con una secuencia de nucleótidos particular, SEQ ID NO, o compuesto representado por un número Isis específico, o una porción del mismo. Como se usa en la presente, un compuesto antisentido es idéntico a la secuencia divulgada en la presente si tiene la misma capacidad de emparejamiento de nucleobases. Por ejemplo, un ARN que contiene uracilo en lugar de timidina en una secuencia de ADN divulgada se consideraría idéntico a la secuencia de ADN ya que tanto el uracilo como la timidina se emparejan con la adenina. También se contemplan versiones acortadas y alargadas de los compuestos antisentido descritos en la presente, así como compuestos que tienen bases no idénticas con respecto a los compuestos antisentido proporcionados en la presente. Las bases no idénticas pueden estar adyacentes entre sí o dispersas por todo el compuesto antisentido. El porcentaje de identidad de un compuesto antisentido se calcula de acuerdo con el número de bases que tienen emparejamiento de bases idéntico con respecto a la secuencia con la que se están comparando.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido, o porciones de los mismos, son, o son por lo menos, un 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idénticos a uno o más de los compuestos antisentido o SEQ ID NO, o una porción de los mismos, divulgados en la presente.

En ciertas realizaciones, una porción del compuesto antisentido se compara con una porción de igual longitud del ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleobases se compara con una porción de igual longitud del ácido nucleico objetivo.

En ciertas realizaciones, una porción del oligonucleótido antisentido se compara con una porción de igual longitud del ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, una porción de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleobases se compara con una porción de igual longitud del ácido nucleico objetivo.

Modificaciones

Las modificaciones de los compuestos antisentido abarcan sustituciones o cambios en los enlaces internucleosídicos, fracciones de azúcar o nucleobases. Los compuestos antisentido modificados se prefieren a menudo sobre las formas nativas debido a propiedades deseables como, por ejemplo, captación celular mejorada, afinidad mejorada por el ácido nucleico objetivo, estabilidad aumentada en presencia de nucleasas o actividad inhibidora aumentada.

También pueden emplearse nucleósidos modificados químicamente para aumentar la afinidad de unión de un oligonucleótido antisentido acortado o truncado por su ácido nucleico objetivo. En consecuencia, a menudo pueden obtenerse resultados comparables con compuestos antisentido más cortos que tienen tales nucleósidos modificados químicamente.

Enlaces internucleosídicos modificados

El enlace internucleosídico de origen natural del ARN y el ADN es un enlace fosfodiéster de 3' a 5'. Los compuestos antisentido que tienen uno o más enlaces internucleosídicos modificados, es decir, que no son de origen natural, se seleccionan a menudo frente a los compuestos antisentido que tienen enlaces internucleosídicos de origen natural debido a sus propiedades deseables como, por ejemplo, una captación celular mejorada, una afinidad mejorada por los ácidos nucleicos objetivo y una estabilidad aumentada en presencia de nucleasas.

Los oligonucleótidos que tienen enlaces internucleosídicos modificados incluyen enlaces internucleosídicos que retienen un átomo de fósforo así como enlaces internucleosídicos que no tienen un átomo de fósforo. Los enlaces internucleosídicos que contienen fósforo representativo incluyen, pero no se limitan a, fosfodiésteres, fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamido y fosforotioatos. Los métodos de preparación de enlaces que contienen fósforo y que no contienen fósforo son bien conocidos.

En ciertas realizaciones, los nucleósidos de oligonucleótidos modificados pueden enlazarse entre sí usando cualquier enlace internucleosídico. Las dos clases principales de grupos de enlaces internucleosídicos se definen por la presencia o ausencia de un átomo de fósforo. Los enlaces internucleosídicos que contienen fósforo representativo incluyen, pero no se limitan a, fosfatos que contienen un enlace fosfodiéster ("P=O") (también

denominados enlaces no modificados o de origen natural), fosfotriésteres, metilfosfonatos, fosforamidatos y fosforotioatos ("P= S") y fosforoditioatos ("HS-P=S"). Los grupos de enlace internucleosídicos representativos que no contienen fósforo incluyen, pero no se limitan a, metilenmetilimino (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), tiodiéster (-O-C(=O)-S-), tionocarbamato (-O-C(=O)(NH)-S-); siloxano (-O-SiH₂-O-); y N,N'-dimetilhidracina (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-). Los enlaces internucleosídicos modificados, en comparación con los enlaces de fosfato de origen natural, pueden usarse para alterar, típicamente aumentar, la resistencia a las nucleasas del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, los enlaces internucleosídicos que tienen un átomo quiral pueden prepararse como una mezcla racémica o como enantiómeros separados. Los enlaces internucleosídicos quirales representativos incluyen, pero no se limitan a, alquilfosfonatos y fosforotioatos. Los métodos de preparación de enlaces internucleosídicos que contienen fósforo y que no contienen fósforo son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los enlaces internucleosídicos neutros incluyen, sin limitación, fosfotriésteres, metilfosfonatos, MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), amida-3 (3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'), amida-4 (3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'), formacetal (3'-O-CH₂-O-5'), metoxipropilo, y tioformacetal (3'-S-CH₂-O-5'). Enlaces internucleosídicos neutros adicionales incluyen enlaces no iónicos que comprenden siloxano (dialquilsiloxano), éster de carboxilato, carboxamida, sulfuro, éster de sulfonato y amidas (ver por ejemplo: *Carbohydrate Modifications in Antisense Research*; Y. S. Sanghvi and P. D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Capítulos 3 y 4, 40-65). Enlaces internucleosídicos neutros adicionales incluyen enlaces no iónicos que comprenden partes componentes mixtas de N, O, S y CH₂.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido dirigidos a un ácido nucleico de DGAT2 comprenden uno o más enlaces internucleosídicos modificados. En ciertas realizaciones, los enlaces internucleosídicos modificados son enlaces fosforotioato. En ciertas realizaciones, cada enlace internucleosídico de un compuesto antisentido es un enlace internucleosídico de fosforotioato.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden enlaces internucleosídicos modificados dispuestos a lo largo del oligonucleótido o región del mismo en un patrón definido o motivo de enlace internucleosídico modificado. En ciertas realizaciones, los enlaces internucleosídicos están dispuestos en un motivo con huecos. En tales realizaciones, los enlaces internucleosídicos en cada una de las dos regiones de ala son diferentes de los enlaces internucleosídicos en la región de hueco. En ciertas realizaciones, los enlaces internucleosídicos en las alas son fosfodiéster y los enlaces internucleosídicos en el hueco son fosforotioato. El motivo de nucleósido se selecciona independientemente, por lo que los oligonucleótidos que tienen un motivo de enlace entre nucleósidos con huecos pueden tener o no un motivo de nucleósidos con huecos y, si tiene un motivo de nucleósidos con huecos, las longitudes del ala y del hueco pueden o no ser iguales.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden una región que tiene un motivo de enlace internucleosídico alterno. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos de la presente invención comprenden una región de enlaces internucleosídicos uniformemente modificados. En ciertas de tales realizaciones, el oligonucleótido comprende una región que está uniformemente enlazada por enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido está uniformemente enlazado mediante fosforotioato. En ciertas realizaciones, cada enlace internucleosídico del oligonucleótido se selecciona de fosfodiéster y fosforotioato. En ciertas realizaciones, cada enlace internucleosídico del oligonucleótido se selecciona de fosfodiéster y fosforotioato y por lo menos un enlace internucleosídico es fosforotioato.

En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende por lo menos 6 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende por lo menos 8 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende por lo menos 10 enlaces internucleosídicos de fosforotioato. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende por lo menos un bloque de por lo menos 6 enlaces internucleosídicos de fosforotioato consecutivos. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende por lo menos un bloque de por lo menos 8 enlaces internucleosídicos de fosforotioato consecutivos. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende por lo menos un bloque de por lo menos 10 enlaces internucleosídicos de fosforotioato consecutivos. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido comprende por lo menos un bloque de por lo menos 12 enlaces internucleosídicos de fosforotioato consecutivos. En ciertas de tales realizaciones, por lo menos uno de tales bloques está localizado en el extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas de tales realizaciones, por lo menos uno de tales bloques está localizado dentro de 3 nucleósidos del extremo 3' del oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uno o más enlaces de metilfosfonato. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos que tienen un motivo de nucleósido gapmer comprenden un motivo de enlace que comprende todos los enlaces de fosforotioato excepto uno o dos enlaces de metilfosfonato. En ciertas realizaciones, un enlace de metilfosfonato está en el hueco central de un oligonucleótido que tiene un motivo de nucleósido gapmer.

En ciertas realizaciones, es deseable disponer el número de enlaces internucleosídicos de fosforotioato y enlaces internucleosídicos de fosfodiéster para mantener la resistencia a las nucleasas. En ciertas realizaciones, es deseable disponer el número y la posición de los enlaces internucleosídicos de fosforotioato y el número y la posición de los enlaces internucleosídicos de fosfodiéster para mantener la resistencia a las nucleasas. En ciertas

realizaciones, el número de enlaces internucleosídicos fosforotioato puede disminuir y el número de enlaces internucleosídicos fosfodiéster puede aumentar. En ciertas realizaciones, el número de enlaces internucleosídicos de fosforotioato puede disminuir y el número de enlaces internucleosídicos de fosfodiéster puede aumentar a la vez que se mantiene la resistencia a las nucleasas. En ciertas realizaciones, es deseable disminuir el número de enlaces internucleosídicos de fosforotioato a la vez que se mantiene la resistencia a las nucleasas. En ciertas realizaciones, es deseable aumentar el número de enlaces internucleosídicos fosfodiéster a la vez que se mantiene la resistencia a las nucleasas.

Fracciones de azúcares modificados

Los compuestos antisentido pueden contener opcionalmente uno o más nucleósidos en los que se ha modificado el grupo azúcar. Tales nucleósidos modificados con azúcar pueden impartir una estabilidad a las nucleasas mejorada, una afinidad de unión aumentada o alguna otra propiedad biológica beneficiosa a los compuestos antisentido.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden una fracción de azúcar modificado. Tales oligonucleótidos modificados que comprenden uno o más nucleósidos modificados con azúcar pueden tener propiedades deseables, como una estabilidad a las nucleasas aumentada o una afinidad de unión aumentada con un ácido nucleico objetivo con respecto a los oligonucleótidos que carecen de tales nucleósidos modificados con azúcar. En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcares modificados son fracciones de azúcares linealmente modificados. En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcares modificados son fracciones de azúcares bicíclicos o tricíclicos. En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcares modificados son sustitutos del azúcar. Tales sustitutos de azúcar pueden comprender una o más sustituciones correspondientes a las de las fracciones de azúcares sustituidos.

En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcares modificados son fracciones de azúcares linealmente modificados que comprenden un anillo de furanosilo con uno o más sustituyentes acíclicos que incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes en las posiciones 2' y/o 5'. Los ejemplos de grupos sustituyentes 2' adecuados para fracciones de azúcares linealmente modificados incluyen, pero no se limitan a: 2'-F, 2'-OCH₃ ("OMe" u "O-metilo") y 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("MOE"). En ciertas realizaciones, los grupos sustituyentes 2' se seleccionan entre: halo, alilo, amino, azido, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O-C₁-C₁₀ alcoxi, O-C₁-C₁₀ alcoxi sustituido, O-C₁-C₁₀ alquilo, O-C₁-C₁₀ alquilo sustituido, S-alquilo, N(R_m)-alquilo, O-alqueno, S-alqueno, N(R_m)-alqueno, O-alquino, S-alquino, N(R_m)-alquino, O-alquino-O-alquilo, alquino, alcarilo, aralquilo, O-alcarilo, O-aralquilo, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) u OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector de amino, o C₁-C₁₀ alquilo sustituido o no sustituido. Ciertas realizaciones de estos grupos sustituyentes 2' pueden sustituirse adicionalmente con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre: hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro (NO₂), tiol, tioalcoxi, tioalquilo, halógeno, alquilo, arilo, alqueno y alquino. Los ejemplos de grupos sustituyentes 5' adecuados para fracciones de azúcares linealmente modificados incluyen, pero no se limitan a: 5'-metilo (R o S), 5'-vinilo y 5'-metoxi. En ciertas realizaciones, los azúcares linealmente modificados comprenden más de un sustituyente de azúcar que no forma puente, por ejemplo, fracciones de azúcar 2'-F-5'-metilo (ver, por ejemplo, la solicitud internacional de PCT WO 2008/101157, para nucleósidos t fracciones de azúcares 2', 5'-bis sustituidos adicionales).

En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido o un nucleósido 2'-modificado linealmente comprende una fracción de azúcar que comprende un grupo sustituyente lineal 2' seleccionado de: F, NH₂, N₃, OCF₃, OCH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂CH=CH₂, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂, y acetamida N-sustituida (OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)), donde cada R_m y R_n es, independientemente, H, un grupo protector de amino, o C₁-C₁₀ alquilo sustituido o no sustituido.

En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido o un nucleósido 2'-modificado linealmente comprende una fracción de azúcar que comprende un grupo sustituyente lineal 2' seleccionado de: F, OCF₃, OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂, y OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ ("NMA").

En ciertas realizaciones, un nucleósido 2'-sustituido o un nucleósido 2'-modificado linealmente comprende una fracción de azúcar que comprende un grupo sustituyente lineal 2' seleccionado de: F, OCH₃ y OCH₂CH₂OCH₃.

Los nucleósidos que comprenden fracciones de azúcares modificados, como fracciones de azúcares modificados linealmente, se denominan por la o las posiciones de la o las sustituciones en la fracción de azúcar del nucleósido. Por ejemplo, los nucleósidos que comprenden fracciones de azúcar 2'-sustituidos o 2'-modificados se denominan nucleósidos 2'-sustituidos o nucleósidos 2'-modificados.

Ciertas fracciones de azúcares modificados comprenden un sustituyente de azúcar que forma puente que forma un segundo anillo que da como resultado una fracción de azúcar bicíclico. En ciertas de tales realizaciones, la fracción de azúcar bicíclico comprende un puente entre los átomos del anillo de furanosa 4' y 2'. Los ejemplos de dichos sustituyentes de azúcar puente de 4' a 2' incluyen, pero no se limitan a: 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2',

4'-CH₂-O-2' ("LNA"), 4'-CH₂-S-2' 4'-(CH₂)₂-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH₃)-O-2' (denominado "etil restringido" o "cEt" cuando está en la configuración S), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' ("MOE restringido" o "cMOE") y análogos del mismo (ver, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 7.399.845), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' y análogos del mismo (ver, por ejemplo, WO2009/006478), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' y análogos del mismo (ver, por ejemplo, WO2008/150729), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (ver, por ejemplo, US2004/0171570), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (ver, por ejemplo, Chattopadhyaya, et al., *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134), 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' y análogos del mismo (ver, solicitud internacional de PCT publicada WO 2008/154401), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2' y 4'-CH₂-N(R)-O-2', en donde cada R, R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, o alquilo C₁-C₁₂ (ver, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 7.427.672).

En ciertas realizaciones, dichos puentes de 4' a 2' comprenden independientemente de 1 a 4 grupos enlazados seleccionados independientemente de: -[C(R_a)(R_b)]_n-, -C(R_a)=C(R_b)-, -C(R_a)=N-, -C(=NR_a)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R_a)₂-, -S(=O)_x-, y -N(R_a)-;

en donde:

x es 0, 1 o 2;

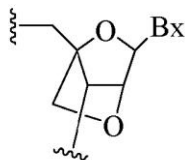
n es 1, 2, 3 o 4;

cada R_a y R_b es, independientemente, H, un grupo protector, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, radical heterociclo, radical heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, radical alicíclico C₅-C₇, radical alicíclico C₅-C₇ sustituido, halógeno, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, CN, sulfonilo (S(=O)₂-J₁), o sulfoxilo (S(=O)-J₁); y

cada J₁ y J₂ es, independientemente, H, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ sustituido, alquino C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂ sustituido, arilo C₅-C₂₀, arilo C₅-C₂₀ sustituido, acilo (C(=O)-H), acilo sustituido, un radical heterociclo, un radical heterociclo sustituido, aminoalquilo C₁-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₁₂ sustituido, o un grupo protector.

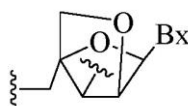
En la técnica se conocen fracciones de azúcares bicíclicos adicionales, por ejemplo: Freier et al., *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek et al., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740, Singh et al., *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 8362-8379; Elayadi et al., *Curr. Opin. Opin. Invers. Drugs*, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., *Chem. Biol.*, 2001, 8, 1-7; Orum et al., *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2001, 3, 239-243; Patentes de Estados Unidos N° 7.053.207, 6.268.490, 6.770.748, 6.794.499, 7.034.133, 6.525.191, 6.670.461, y 7.399.845; WO 2004/106356, WO 1994/14226, WO 2005/021570, y WO 2007/134181; Publicaciones de Patentes de Estados Unidos N° US2004/0171570, US2007/0287831, y US2008/0039618; Patentes de Estados Unidos N° de serie 12/129,154, 60/989,574, 61/026,995, 61/026,998, 61/056,564, 61/086,231, 61/097,787, y 61/099,844; y Solicitudes internacionales de PCT N° PCT/US2008/064591, PCT/US2008/066154, y PCT/US2008/068922.

En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcares bicíclicos y los nucleósidos que incorporan tales fracciones de azúcares bicíclicos se definen además por la configuración isomérica. Por ejemplo, un nucleósido LNA (descrito anteriormente) puede estar en la configuración α-L o en la configuración β-D.



LNA (configuración β-D)

puente = 4'-CH₂-O-2'



α-L-LNA (configuración α-L)

puente = 4'-CH₂-O-2'

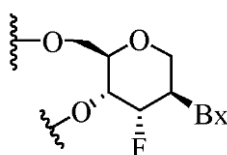
Se han incorporado nucleósidos bicíclicos α-L-metilenoxi (4'-CH₂-2') o α-L-LNA en oligonucleótidos antisentido que mostraron actividad antisentido (Frieden et al., *Nucleic Acids Research*, 2003, 31, 6365-6372). En la presente, las descripciones generales de los nucleósidos bicíclicos incluyen ambas configuraciones isoméricas. Cuando las posiciones de nucleósidos bicíclicos específicos (por ejemplo, LNA o cEt) se identifican en las realizaciones ejemplificadas en la presente, están en la configuración β-D, a menos que se especifique lo contrario.

En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcares modificados comprenden uno o más sustituyentes de azúcar que no forman puentes y uno o más sustituyentes de azúcar que forman puentes (por ejemplo, azúcares 5'-sustituidos y 4'-2' con puente). (ver, por ejemplo, la WO 2007/134181, en donde los nucleósidos de LNA están

sustituídos además con, por ejemplo, un grupo 5'-metilo o 5'-vinilo, y ver, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 7.547.684; 7.750.131; 8.030.467; 8.268.980, 7.666.854 y 8.088.746).

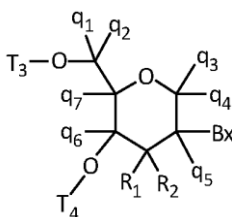
En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcares modificados son sustitutos de azúcar. En ciertas de tales realizaciones, el átomo de oxígeno de la fracción de azúcar se reemplaza, por ejemplo, con un átomo de azufre, carbono o nitrógeno. En ciertas de tales realizaciones, tales fracciones de azúcares modificados también comprenden sustituyentes que forman puentes y/o que no forman puentes como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, ciertos sustitutos de azúcar comprenden un átomo de azufre 4' y una sustitución en la posición 2' (ver, por ejemplo, US2005/0130923) y/o la posición 5'.

En ciertas realizaciones, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que tienen más de 5 átomos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un sustituto de azúcar comprende un tetrahidropirano ("THP") de seis miembros. Tales tetrahidropiranos pueden modificarse o sustituirse adicionalmente. Los nucleósidos que comprenden tales tetrahidropiranos modificados incluyen, pero no se limitan a, ácido nucleico de hexitol ("HNA"), ácido nucleico de anitol ("ANA"), ácido nucleico de manitol ("MNA") (ver Leumann, C.J. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, 10, 841-854), fluoro HNA:



F-HNA

("F-HNA", ver, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 8.088.904, 8.440.803 y 8.796.437, al F-HNA también puede hacerse referencia como F-THP o 3'-fluorotetrahidropirano), y nucleósidos que comprenden compuestos de THP modificados adicionales que tienen la fórmula:



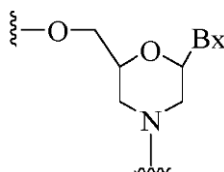
en donde, independientemente, para cada uno de dichos nucleósidos de THP modificados:

Bx es una fracción de nucleobase;

T₃ y T₄ son cada uno, independientemente, un grupo de enlace internucleosídico que une el nucleósido de THP modificado con la fracción de un oligonucleótido o uno de T₃ y T₄ es un grupo de enlace internucleosídico que une el nucleósido de THP modificado con la fracción de un oligonucleótido y el otro de T₃ y T₄ es H, un grupo protector de hidroxilo, un grupo conjugado enlazado o un grupo 5' o 3'-terminal; q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ sustituido, alquino C₂-C₆ o alquino C₂-C₆ sustituido; y cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente entre: hidrógeno, halógeno, alcoxi sustituido o no sustituido, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂ y CN, en donde X es O, S o NJ₁, y cada J₁, J₂ y J₃ es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆.

En ciertas realizaciones, se proporcionan nucleósidos de THP modificados en los que q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ son cada uno H. En ciertas realizaciones, por lo menos uno de q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ es distinto de H. En ciertas realizaciones, por lo menos uno de q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ y q₇ es metilo. En ciertas realizaciones, se proporcionan nucleósidos de THP modificados en los que uno de R₁ y R₂ es F. En ciertas realizaciones, R₁ es F y R₂ es H, en ciertas realizaciones, R₁ es metoxi y R₂ es H, y en ciertas realizaciones, R₁ es metoxietoxi y R₂ es H.

En ciertas realizaciones, los sustitutos de azúcar comprenden anillos que tienen más de 5 átomos y más de un heteroátomo. Por ejemplo, se ha informado de nucleósidos que comprenden fracciones de azúcar morfolino y su uso en oligonucleótidos (ver, por ejemplo, Braasch et al., *Biochemistry*, 2002, 41, 4503-4510 y las Patentes de Estados Unidos N° 5.698.685; 5.166.315; 5.185.444; y 5.034.506). Como se usa en la presente, el término "morfolino" significa un sustituto de azúcar que tiene la siguiente estructura:



En ciertas realizaciones, los morfolinos pueden modificarse, por ejemplo, añadiendo o alterando varios grupos sustituyentes de la estructura de morfolino anterior. A tales sustitutos de azúcar se hace referencia en la presente como "morfolinos modificados".

En ciertas realizaciones, los sustitutos de azúcar comprenden fracciones acíclicas. Los ejemplos de nucleósidos y oligonucleótidos que comprenden tales sustitutos de azúcares acíclicos incluyen, pero no se limitan a: ácido nucleico peptídico ("PNA"), ácido nucleico de butilo acíclico (ver, por ejemplo, Kumar et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 5853-5865), y nucleósidos y oligonucleótidos descritos en la WO2011/133876.

En la técnica se conocen muchos otros azúcares bicíclicos y tricíclicos y sistemas de anillos sustitutos de azúcares que pueden usarse en nucleósidos modificados (ver, por ejemplo, Leumann, J. C., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, 10, 841-854).

Nucleobases modificadas

Las modificaciones o sustituciones de nucleobases (o bases) son estructuralmente distinguibles, pero funcionalmente intercambiables con, nucleobases no modificadas de origen natural o sintéticas. Tanto las nucleobases de origen natural como las modificadas son capaces de participar en los enlaces de hidrógeno. Tales modificaciones de nucleobases pueden impartir estabilidad a las nucleasas, afinidad de unión o alguna otra propiedad biológica beneficiosa a los compuestos antisentido.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una nucleobase no modificada. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que comprenden una nucleobase modificada. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos que no comprenden una nucleobase, a los que se hace referencia como nucleósidos abásicos.

En ciertas realizaciones, las nucleobases modificadas se seleccionan de: pirimidinas 5-sustituidas, 6-azapirimidinas, pirimidinas sustituidas con alquilo o alquinilo, purinas sustituidas con alquilo y purinas sustituidas con N-2, N-6 y O-6. En ciertas realizaciones, las nucleobases modificadas se seleccionan de: 2-aminopropiladenina, 5-hidroximetilcitosina, xantina, hipoxantina, 2-aminoadenina, 6-N-metilguanina, 6-N-metiladenina, 2-propiladenina, 2-tiouracilo, 2-tiotimina y 2-tiocitosina, 5-propinilo ($-C\equiv C-CH_3$) uracilo, 5-propinilcitosina, 6-azouracilo, 6-azocitosina, 6-azotimina, 5-ribosiluracilo (pseudouracilo), 4-tiouracilo, 8-halo, 8-amino, 8-tiol, 8-tioalquilo, 8-hidroxi, 8-aza y otras purinas 8-sustituidas, 5-halo, particularmente 5-bromo, 5-trifluorometilo, 5-halouracilo y 5-halocitosina, 7-metilguanina, 7-metiladenina, 2-F-adenina, 2-aminoadenina, 7-deazaguanina, 7-deazaadenina, 3-deazaguanina, 3-deazaadenina, 6-N-benzoiladenina, 2-N-isobutirilguanina, 4-N-benzoilcitosina, 4-N-benzoiluracilo, 5-metil 4-N-benzoilcitosina, 5-metil 4-N-benzoiluracilo, bases universales, bases hidrófobas, bases promiscuas, bases de tamaño expandido y bases fluoradas. Nucleobases modificadas adicionales incluyen pirimidinas tricíclicas, como 1,3-diazafenoxazina-2-ona, 1,3-diazafenotiazina-2-ona y 9-(2-aminoetoxi)-1,3-diazafenoxazina-2-ona (abrazadera G). Las nucleobases modificadas también pueden incluir aquellas en las que la base de purina o pirimidina se reemplaza con otros heterociclos, por ejemplo, 7-desaza-adenina, 7-desazaguanosina, 2-aminopiridina y 2-piridona. Nucleobases adicionales incluyen las divulgadas en la Patente de Estados Unidos N° 3.687.808, las divulgadas en *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, Kroschwitz, J. I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., *Angewandte Chemie*, Edición Internacional, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y. S., Capítulo 15, *Antisense Research and Applications*, Crooke, S. T. y Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; y las divulgadas en los Capítulos 6 y 15, *Antisense Drug Technology*, Crooke ST, Ed., CRC Press, 2008, 163-166 y 442-443.

Las Patentes de Estados Unidos representativas que enseñan la preparación de algunas de las nucleobases modificadas indicadas anteriormente, así como otras nucleobases modificadas, incluyen, sin limitación, US2003/0158403, US 3.687.808; 4.845.205; 5.130.302; 5.134.066; 5.175.273; 5.367.066; 5.432.272; 5.434.257; 5.457.187; 5.459.255; 5.484.908; 5.502.177; 5.525.711; 5.552.540; 5.587.469; 5.594.121; 5.596.091; 5.614.617; 5.645.985; 5.681.941; 5.750.692; 5.763.588; 5.830.653 y 6.005.096.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido dirigidos a un ácido nucleico de DGAT2 comprenden una o más nucleobases modificadas. En ciertas realizaciones, la nucleobase modificada es 5-metilcitosina. En ciertas realizaciones, cada citosina es una 5-metilcitosina.

Ciertos Motivos

Los oligonucleótidos pueden tener un motivo, por ejemplo, un patrón de fracciones de azúcares modificados y/o no modificados, nucleobases y/o enlaces internucleosídicos. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden un azúcar modificado. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más nucleósidos modificados que comprenden una nucleobase modificada. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden uno o más enlaces internucleosídicos modificados. En tales realizaciones, las fracciones de azúcares modificados, no

modificados y modificados de manera diferente, las nucleobases y/o los enlaces internucleosídicos de un oligonucleótido modificado definen un patrón o motivo. En ciertas realizaciones, los patrones de fracciones de azúcares, nucleobases y enlaces internucleosídicos son independientes entre sí. Por tanto, un oligonucleótido modificado puede describirse por su motivo de azúcar, motivo de nucleobase y/o motivo de enlace internucleosídico (como se usa en la presente, motivo de nucleobase describe las modificaciones a las nucleobases independientes de la secuencia de nucleobases).

1. Ciertos motivos de azúcar

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden uno o más tipos fracción de azúcar modificado y/o azúcar no modificado dispuestos a lo largo del oligonucleótido o región del mismo en un patrón definido o motivo de azúcar. En ciertos casos, dichos motivos de azúcar incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de las modificaciones de azúcares analizadas en la presente.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten de una región que tiene un motivo gapmer, que comprende dos regiones externas o "alas" y una región central o interna o "hueco". Las tres regiones de un motivo gapmer (el ala 5', el hueco y el ala 3') forman una secuencia contigua de nucleósidos en la que por lo menos algunos de las fracciones de azúcar de los nucleósidos de cada una de las alas difieren de por lo menos algunas de las fracciones de azúcar de los nucleósidos del hueco. Específicamente, por lo menos las fracciones de azúcar de los nucleósidos de cada ala que están más cerca del hueco (el nucleósido más 3' del ala 5' y el nucleósido más 5' del ala 3') difieren de la fracción de azúcar de los nucleósidos del hueco colindantes, definiendo por tanto el límite entre las alas y el hueco (es decir, la unión ala/hueco). En ciertas realizaciones, las fracciones de azúcar dentro del hueco son iguales entre sí. En ciertas realizaciones, el hueco incluye uno o más nucleósidos que tienen una fracción de azúcar que difiere de la fracción de azúcar de uno o más nucleósidos del hueco. En ciertas realizaciones, los motivos de azúcar de las dos alas son iguales entre sí (gapmer simétrico). En ciertas realizaciones, el motivo de azúcar del ala 5' difiere del motivo de azúcar del ala 3' (gapmer asimétrico).

En ciertas realizaciones, las alas de un gapmer comprenden de 1 a 5 nucleósidos. En ciertas realizaciones, las alas de un gapmer comprenden de 2 a 5 nucleósidos. En ciertas realizaciones, las alas de un gapmer comprenden de 3 a 5 nucleósidos. En ciertas realizaciones, los nucleósidos de un gapmer son todos nucleósidos modificados.

En ciertas realizaciones, el hueco de un gapmer comprende de 7 a 12 nucleósidos. En ciertas realizaciones, el hueco de un gapmer comprende de 7 a 10 nucleósidos. En ciertas realizaciones, el hueco de un gapmer comprende de 8 a 10 nucleósidos. En ciertas realizaciones, el hueco de un gapmer comprende 10 nucleósidos. En cierta realización, cada nucleósido del hueco de un gapmer es un 2'-desoxinucleósido no modificado.

En ciertas realizaciones, el gapmer es un gapmer desoxi. En tales realizaciones, los nucleósidos en el lado del hueco de cada ala/unión del hueco son nucleósidos 2'-desoxi no modificados y los nucleósidos en los lados del ala de cada ala/unión de hueco son nucleósidos modificados. En ciertas de tales realizaciones, cada nucleósido del hueco es un nucleósido 2'-desoxi no modificado. En ciertas de tales realizaciones, cada nucleósido de cada ala es un nucleósido modificado.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten de una región que tiene un motivo de azúcar completamente modificado. En tales realizaciones, cada nucleósido de la región completamente modificada del oligonucleótido modificado comprende una fracción de azúcar modificado. En ciertas de tales realizaciones, cada nucleósido del oligonucleótido modificado completo comprende una fracción de azúcar modificado. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden o consisten de una región que tiene un motivo de azúcar completamente modificado, en donde cada nucleósido dentro de la región completamente modificada comprende la misma fracción de azúcar modificado, denominado en la presente motivo de azúcar uniformemente modificado. En ciertas realizaciones, un oligonucleótido completamente modificado es un oligonucleótido uniformemente modificado. En ciertas realizaciones, cada nucleósido de una modificación uniforme comprende la misma modificación 2'.

2. Ciertos motivos de nucleobases

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden nucleobases modificadas y/o no modificadas dispuestas a lo largo del oligonucleótido o región del mismo en un patrón o motivo definido. En ciertas realizaciones, cada nucleobase está modificada. En ciertas realizaciones, ninguna de las nucleobases está modificada. En ciertas realizaciones, cada purina o cada pirimidina está modificada. En ciertas realizaciones, cada adenina está modificada. En ciertas realizaciones, cada guanina está modificada. En ciertas realizaciones, cada timina está modificada. En ciertas realizaciones, cada uracilo está modificado. En ciertas realizaciones, cada citosina está modificada. En ciertas realizaciones, algunas o todas las nucleobases de citosina en un oligonucleótido modificado son 5-metilcitosinas.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos modificados comprenden un bloque de nucleobases modificadas. En ciertas de tales realizaciones, el bloque está en el extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, el bloque está dentro de los 3 nucleósidos del extremo 3' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, el bloque está en el extremo 5' del oligonucleótido. En ciertas realizaciones, el bloque está dentro de los 3 nucleósidos del extremo 5' del oligonucleótido.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos que tienen un motivo gapmer comprenden un nucleósido que comprende una nucleobase modificada. En ciertas de tales realizaciones, un nucleósido que comprende una nucleobase modificada está en el hueco central de un oligonucleótido que tiene un motivo gapmer. En ciertas de tales realizaciones, la fracción de azúcar de dicho nucleósido es una fracción 2'-desoxirribosilo. En ciertas realizaciones, la nucleobase modificada se selecciona de: una 2-tiopirimidina y una 5-propinepirimidina.

3. Ciertos motivos de enlaces internucleosídicos

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden enlaces internucleosídicos modificados y/o no modificados dispuestos a lo largo del oligonucleótido o región del mismo en un patrón o motivo definido. En ciertas realizaciones, esencialmente cada grupo de enlace internucleosídico es un enlace internucleosídico de fosfato (P=O). En ciertas realizaciones, cada grupo de enlace internucleosídico de un oligonucleótido modificado es un fosforotioato (P=S). En ciertas realizaciones, cada grupo de enlace internucleosídico de un oligonucleótido modificado se selecciona independientemente de un enlace internucleosídico de fosforotioato y fosfato. En ciertas realizaciones, el motivo de azúcar de un oligonucleótido modificado es un gapmer y todos los enlaces internucleosídicos dentro del hueco están modificados. En ciertas de tales realizaciones, algunos o todos los enlaces internucleosídicos en las alas son enlaces fosfato no modificados. En ciertas realizaciones, se modifican los enlaces internucleosídicos terminales.

Ciertos oligonucleótidos

Los oligonucleótidos se caracterizan por sus motivos y longitudes totales. En ciertas realizaciones, tales parámetros son independientes entre sí. Por tanto, a menos que se indique lo contrario, cada enlace internucleosídico de un oligonucleótido que tiene un motivo gapmer puede modificarse o no modificarse y puede seguir o no el patrón de modificación del gapmer de las modificaciones de azúcar. Por ejemplo, los enlaces internucleosídicos dentro de las regiones de ala de un gapmer pueden ser iguales o diferentes entre sí y pueden ser iguales o diferentes a los enlaces internucleosídicos de la región de hueco. De igual manera, tales oligonucleótidos gapmer pueden comprender una o más nucleobases modificadas independientemente del patrón gapmer de las modificaciones de azúcar. Además, a menos que se indique lo contrario, cada enlace internucleosídico y cada nucleobase de un oligonucleótido completamente modificado puede estar modificado o no modificado. Un experto en la técnica apreciará que tales motivos pueden combinarse para crear una variedad de oligonucleótidos. En la presente, si una descripción de un oligonucleótido no dice nada con respecto a uno o más parámetros, dicho parámetro no está limitado. Por tanto, un oligonucleótido modificado descrito solo como que tiene un motivo gapmer sin descripción adicional puede tener cualquier longitud, motivo de enlace internucleosídico y motivo de nucleobase. A menos que se indique lo contrario, todas las modificaciones son independientes de la secuencia de nucleobases.

En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos tienen una secuencia de nucleobases que es complementaria con un segundo oligonucleótido o un ácido nucleico objetivo. En ciertas de tales realizaciones, una región de un oligonucleótido tiene una secuencia de nucleobases que es complementaria con un segundo oligonucleótido o un ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, la secuencia de nucleobases de una región o la longitud total de un oligonucleótido es por lo menos un 50%, por lo menos un 60%, por lo menos un 70%, por lo menos un 80%, por lo menos un 90%, por lo menos un 95% o un 100% complementaria con el segundo oligonucleótido o ácido nucleico objetivo. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido comprenden dos compuestos oligoméricos, en donde los dos oligonucleótidos de los compuestos oligoméricos son por lo menos un 80%, por lo menos un 90% o un 100% complementarios entre sí. En ciertas realizaciones, uno o ambos oligonucleótidos de un compuesto antisentido de cadena doble comprenden dos nucleósidos que no son complementarios con otro oligonucleótido.

Grupos Conjugados y Grupos Terminales

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido y los compuestos oligoméricos comprenden grupos conjugados y/o grupos terminales. En ciertas de tales realizaciones, los oligonucleótidos se unen covalentemente a uno o más grupos conjugados. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados modifican una o más propiedades del oligonucleótido unido, incluyendo pero no limitadas a, la farmacodinámica, la farmacocinética, la estabilidad, la unión, la absorción, la distribución celular, la captación celular, la carga y la depuración. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados imparten una nueva propiedad al oligonucleótido unido, por ejemplo, fluoróforos o grupos informadores que permiten la detección del oligonucleótido. Pueden añadirse grupos conjugados y/o grupos terminales a oligonucleótidos que tengan cualquiera de las modificaciones o motivos descritos anteriormente. Por tanto, por ejemplo, un compuesto antisentido o compuesto oligomérico que comprende un oligonucleótido que tiene

un motivo gapmer también puede comprender un grupo conjugado.

Los grupos conjugados incluyen, sin limitación, intercaladores, moléculas informadoras, poliaminas, poliamidas, péptidos, carbohidratos, fracciones de vitaminas, polietilenglicoles, tioéteres, poliéteres, colesterol, tiocolesterol, fracciones de ácido cólico, folato, lípidos, fosfolípidos, biotina, fenazina, fenantridina, antraquinona, adamantano, acridina, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas, fluoróforos y colorantes. Con anterioridad se han descrito ciertos grupos conjugados, por ejemplo: fracción de colesterol (Letsinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 6553-6556), ácido cólico (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1053-1060), un tioéter, por ejemplo, hexil-S-tritilol (Manoharan et al., *Ann. NY Acad. Sci.*, 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 2765-2770), un tiocolesterol (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20, 533-538), una cadena alifática, por ejemplo, do-decan-diol o residuos de undecilo (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.*, 10, 1991, 1111-1118; Kabanov et al., *FEBS Lett.*, 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, 75, 49-54), un fosfolípido, por ejemplo, di-hexadecil-rac-glicerol o trietil-amonio 1,2-di-O-hexadecil-rac-glicerol-3-H-fosfonato (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), una cadena de poliamina o polietilenglicol (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973), o ácido acético de adamantano (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654), una fracción de palmitilo (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), una fracción de octadecilamina o hexilamino-carbonil-oxicolesterol (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277, 923-937), un grupo tocoferol (Nishina et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, 4, e220, doi:10.1038/mtna.2014.72 y Nishina et al., *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740), o un grupo de GalNAc (por ejemplo, WO2014/179620).

En ciertas realizaciones, un grupo conjugado comprende una sustancia farmacéutica activa, por ejemplo, aspirina, warfarina, fenilbutazona, ibuprofeno, suprofen, fen-bufen, ketoprofeno, (S)-(+)-pranoprofeno, carprofeno, dansilsarcosina, ácido 2,3,5-triyodobenzoico, fingolimod, ácido flufenámico, ácido folínico, una benzotiadiazida, clorotiazida, una diazepina, indometicina, un barbitúrico, una cefalosporina, una sulfonamida, un antidiabético, un antibacteriano o un antibiótico.

Los grupos conjugados se unen directamente o a través de un conector conjugado opcional a un compuesto original, como un oligonucleótido. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados se unen directamente a los oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados se unen indirectamente a los oligonucleótidos a través de conectores conjugados. En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende una estructura de cadena, como una cadena de hidrocarbilo, o un oligómero de unidades repetitivas, como etilenglicol o unidades de aminoácidos. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados comprenden una fracción escindible. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados se unen a los oligonucleótidos a través de una fracción escindible. En ciertas realizaciones, los conectores conjugados comprenden una fracción escindible. En ciertas de tales realizaciones, los conectores conjugados se unen a los oligonucleótidos a través de una fracción escindible. En ciertas realizaciones, los oligonucleótidos comprenden una fracción escindible, en donde la fracción escindible es un nucleósido unido a un enlace internucleosídico escindible, como un enlace internucleosídico fosfato. En ciertas realizaciones, un grupo conjugado comprende un nucleósido u oligonucleótido, en donde el nucleósido u oligonucleótido del grupo conjugado está unido indirectamente a un oligonucleótido original.

En ciertas realizaciones, un conector conjugado comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamino. En ciertas de tales realizaciones, el conector conjugado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo, amino, oxo, amida y éter. En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo y amida. En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo y éter. En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende por lo menos una fracción de fósforo. En ciertas realizaciones, el conector conjugado comprende por lo menos un grupo fosfato. En ciertas realizaciones, el conector conjugado incluye por lo menos un grupo de enlace neutro.

En ciertas realizaciones, los conectores conjugados, incluyendo los conectores conjugados descritos anteriormente, son fracciones de enlace bifuncionales, por ejemplo, los conocidos en la técnica por ser útiles para unir grupos conjugados con compuestos originales, como los oligonucleótidos proporcionados en la presente. En general, una fracción de enlace bifuncional comprende por lo menos dos grupos funcionales. Uno de los grupos funcionales se selecciona para unirse a un sitio particular en un compuesto original y el otro se selecciona para unirse a un grupo conjugado. Los ejemplos de grupos funcionales usados en una fracción de enlace bifuncional incluyen, pero no se limitan a, electrófilos para reaccionar con grupos nucleófilos y nucleófilos para reaccionar con grupos electrofílicos. En ciertas realizaciones, las fracciones de enlace bifuncionales comprenden uno o más grupos seleccionados de amino, hidroxilo, ácido carboxílico, tiol, alquilo, alquenilo.

Los ejemplos de conectores conjugados incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (ADO), 4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1-carboxilato de succinimido (SMCC) y ácido 6-aminoheptanoico (AHEX o AHA). Otros conectores conjugados incluyen, pero no se limitan a, alquilo C₁-C₁₀ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir o alquinilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, en donde una lista no limitativa de grupos sustituyentes preferidos incluye hidroxilo, amino, alcoxi, carboxi, bencilo, fenilo, nitro,

tiol, tioalcoxi, halógeno, alquilo, arilo, alquenilo y alquinilo.

En ciertas realizaciones, una fracción escindible es un enlace escindible. En ciertas realizaciones, una fracción escindible comprende un enlace escindible. En ciertas realizaciones, una fracción escindible es un grupo de átomos que comprende por lo menos un enlace escindible. En ciertas realizaciones, una fracción escindible comprende un grupo de átomos que tienen uno, dos, tres, cuatro o más de cuatro enlaces escindibles. En ciertas realizaciones, una fracción escindible se escinde selectivamente dentro de una célula o compartimento subcelular, como un lisosoma. En ciertas realizaciones, una fracción escindible es escindida selectivamente por enzimas endógenas, como nucleasas.

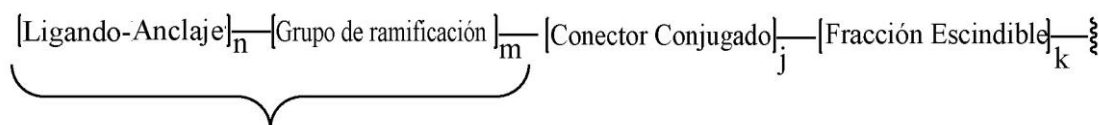
En ciertas realizaciones, un enlace escindible se selecciona entre: una amida, un éster, un éter, uno o ambos ésteres de un fosfodiéster, un éster de fosfato, un carbamato o un disulfuro. En ciertas realizaciones, un enlace escindible es uno o ambos ésteres de un fosfodiéster. En ciertas realizaciones, una fracción escindible comprende un fosfato o fosfodiéster. En ciertas realizaciones, la fracción escindible es un enlace de fosfato entre un oligonucleótido y un conector conjugado o grupo conjugado.

En ciertas realizaciones, una fracción escindible es un nucleósido. En ciertas de tales realizaciones, el nucleósido no modificado o modificado comprende una base heterocíclica opcionalmente protegida seleccionada de una purina, purina sustituida, pirimidina o pirimidina sustituida. En ciertas realizaciones, una fracción escindible es un nucleósido seleccionado de uracilo, timina, citosina, 4-N-benzoilcitosina, 5-metilcitosina, 4-N-benzoil-5-metilcitosina, adenina, 6-N-benzoadenina, guanina y 2-N-isobutirilguanina. En ciertas realizaciones, una fracción escindible es un nucleósido 2'-desoxi que está unido al nucleósido terminal 3' o 5' de un oligonucleótido mediante un enlace internucleosídico de fosfato y unido covalentemente al conector conjugado o al grupo conjugado mediante un enlace de fosfato o fosforotioato. En ciertas de tales realizaciones, la fracción escindible es una 2'-desoxiadenosina.

Los grupos conjugados pueden unirse a uno o ambos extremos de un oligonucleótido y/o en cualquier posición interna. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados se unen a la posición 2' de un nucleósido de un oligonucleótido modificado. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados que están unidos a uno o ambos extremos de un oligonucleótido son grupos terminales. En ciertas de tales realizaciones, los grupos conjugados o los grupos terminales se unen en el extremo 3' y/o 5' de los oligonucleótidos. En ciertas de tales realizaciones, los grupos conjugados (o grupos terminales) se unen al extremo 3' de los oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados se unen cerca del extremo 3' de los oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados (o grupos terminales) se unen al extremo 5' de los oligonucleótidos. En ciertas realizaciones, los grupos conjugados se unen cerca del extremo 5' de los oligonucleótidos.

Los ejemplos de grupos terminales incluyen, pero no se limitan a, grupos conjugados, grupos de caperuza, fracciones de fosfato, grupos protectores, nucleósidos modificados o no modificados y dos o más nucleósidos que están independientemente modificados o no modificados.

En ciertas realizaciones, un grupo conjugado es una fracción de direccionamiento celular. En ciertas realizaciones, un grupo conjugado, un conector conjugado opcional y una fracción escindible opcional tienen la fórmula general:



Fracción de direccionamiento celular

en donde n es de 1 a aproximadamente 3, m es 0 cuando n es 1, m es 1 cuando n es 2 o más, j es 1 o 0 y k es 1 o 0.

En ciertas realizaciones, n es 1, j es 1 y k es 0. En ciertas realizaciones, n es 1, j es 0 y k es 1. En ciertas realizaciones, n es 1, j es 1 y k es 1. En ciertas realizaciones, n es 2, j es 1 y k es 0. En ciertas realizaciones, n es 2, j es 0 y k es 1. En ciertas realizaciones, n es 2, j es 1 y k es 1. En ciertas realizaciones, n es 3, j es 1 y k es 0. En ciertas realizaciones, n es 3, j es 0 y k es 1. En ciertas realizaciones, n es 3, j es 1 y k es 1.

En ciertas realizaciones, los grupos conjugados comprenden fracciones de direccionamiento celular que tienen por lo menos un ligando anclado. En ciertas realizaciones, las fracciones de direccionamiento celular comprenden dos ligandos anclados unidos covalentemente a un grupo de ramificación. En ciertas realizaciones, las fracciones de direccionamiento celular comprenden tres ligandos anclados unidos covalentemente a un grupo de ramificación.

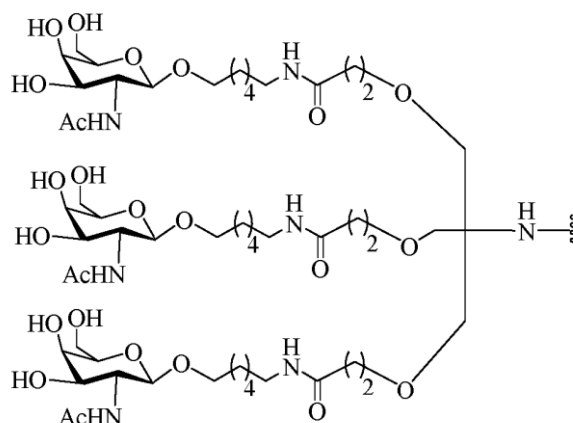
En ciertas realizaciones, la fracción de direccionamiento celular comprende un grupo de ramificación que comprende uno o más grupos seleccionados de grupos alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamino. En ciertas realizaciones, el grupo de ramificación comprende un grupo alifático ramificado que comprende grupos seleccionados de grupos alquilo, amino, oxo, amida, disulfuro, polietilenglicol, éter, tioéter e hidroxilamino. En ciertas de tales realizaciones, el grupo alifático ramificado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo, amino, oxo, amida y éter. En ciertas de tales realizaciones, el grupo alifático ramificado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo, amino y éter. En ciertas de tales realizaciones, el grupo alifático ramificado comprende grupos seleccionados de grupos alquilo y éter. En ciertas realizaciones, el grupo alifático ramificado comprende un sistema de anillos mono o policíclico.

En ciertas realizaciones, cada anclaje de una fracción de direccionamiento celular comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, éter, tioéter, disulfuro, amino, oxo, amida, fosfodiéster y polietilenglicol, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, éter, tioéter, disulfuro, amino, oxo, amida y polietilenglicol, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, fosfodiéster, éter, amino, oxo y amida, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, éter, amino, oxo y amida, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo, amino y oxo, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo y oxo, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje es un grupo alifático lineal que comprende uno o más grupos seleccionados de alquilo y fosfodiéster, en cualquier combinación. En ciertas realizaciones, cada anclaje comprende por lo menos un grupo de enlace de fósforo o un grupo de enlace neutro. En ciertas realizaciones, cada anclaje comprende una cadena de aproximadamente 6 a aproximadamente 20 átomos de longitud. En ciertas realizaciones, cada anclaje comprende una cadena de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 átomos de longitud. En ciertas realizaciones, cada anclaje comprende aproximadamente 10 átomos de longitud de cadena.

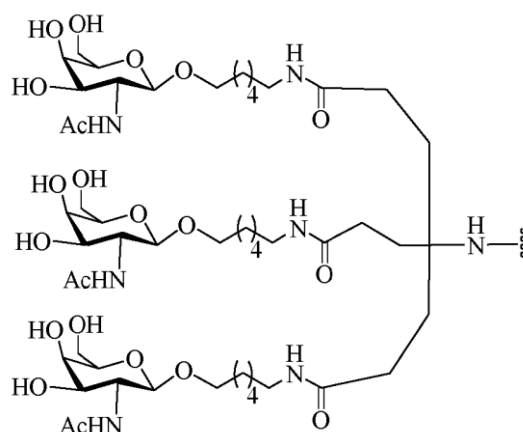
En ciertas realizaciones, cada ligando de una fracción de direccionamiento celular tiene afinidad por al menos un tipo de receptor en una célula objetivo. En ciertas realizaciones, cada ligando tiene afinidad por al menos un tipo de receptor en la superficie de una célula hepática de mamífero. En ciertas realizaciones, cada ligando tiene afinidad por el receptor de asialoglicoproteína hepática (ASGP-R). En ciertas realizaciones, cada ligando es un carbohidrato. En ciertas realizaciones, cada ligando se selecciona independientemente de galactosa, N-acetil galactoseamina (GalNAc), manosa, glucosa, glucosamina y fucosa. En ciertas realizaciones, cada ligando es N-acetil galactoseamina (GalNAc). En ciertas realizaciones, la fracción de direccionamiento celular comprende 3 ligandos de GalNAc. En ciertas realizaciones, la fracción de direccionamiento celular comprende 2 ligandos de GalNAc. En ciertas realizaciones, la fracción de direccionamiento celular comprende 1 ligando de GalNAc.

En ciertas realizaciones, cada ligando de una fracción de direccionamiento celular es un carbohidrato, un derivado de carbohidrato, un carbohidrato modificado, un polisacárido, un polisacárido modificado o un derivado de polisacárido. En ciertas de tales realizaciones, el grupo conjugado comprende un grupo de carbohidratos (ver, por ejemplo, Maier et al., "Synthesis of Antisense Oligonucleótidos Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting", *Bioconjugate Chemistry*, 2003, 14, 18-29, o Rensen et al., "Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor," *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808). En ciertas de tales realizaciones, cada ligando es un aminoazúcar o un tioazúcar. Por ejemplo, los aminoazúcares pueden seleccionarse de cualquier número de compuestos conocidos en la técnica, como ácido siálico, α -D-galactosamina, ácido β -murámico, 2-desoxi-2-metilamino-L-glucopiranososa, 4,6-didesoxi-4-formamido-2,3-di-O-metil-D-manopiranososa, 2-desoxi-2-sulfoamino-D-glucopiranososa y N-sulfo-D-glucosamina, y ácido N-glicoliloil- α -neuramínico. Por ejemplo, los tioazúcares pueden seleccionarse de 5-tio- β -D-glucopiranososa, 2,3,4-tri-O-acetil-1-tio-6-O-tritil- α -D-glucopiranosido de metilo, 4-tio- β -D-galactopiranososa y 3,4,6,7-tetra-O-acetil-2-desoxi-1,5-ditio- α -Dg/uco-heptopiranosido de etilo.

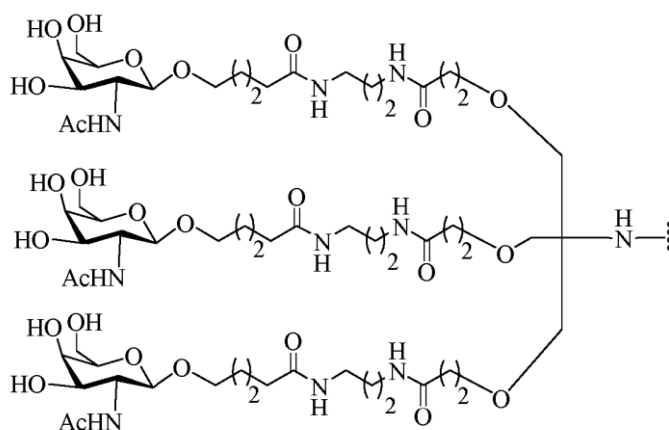
En ciertas realizaciones, los grupos conjugados comprenden una fracción de direccionamiento celular que tiene la fórmula:



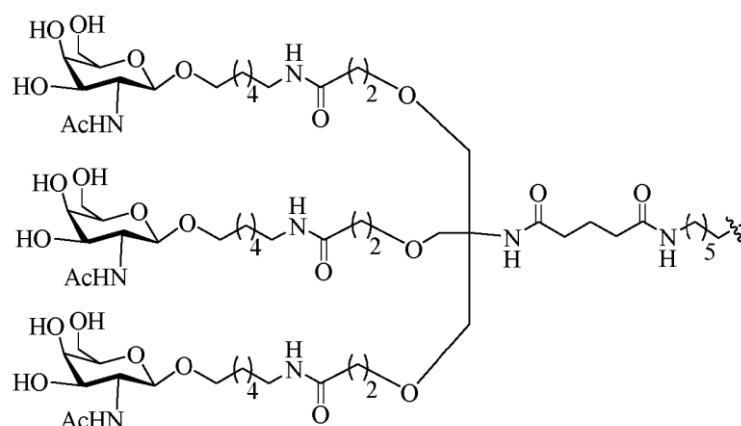
En ciertas realizaciones, los grupos conjugados comprenden una fracción de direccionamiento celular que tiene la fórmula:



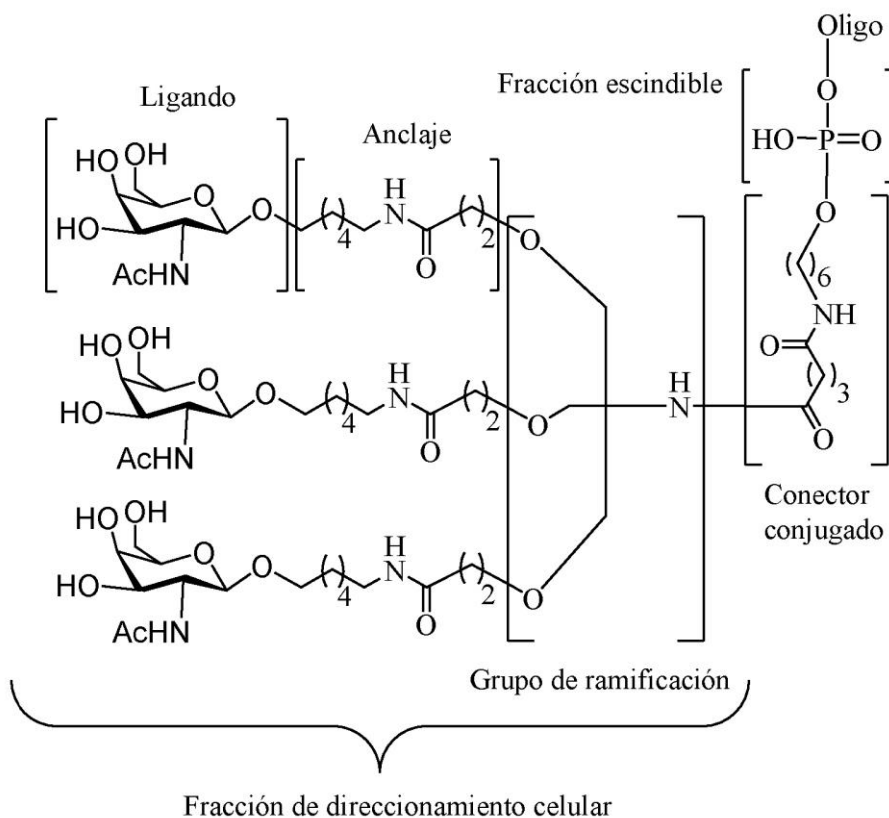
En ciertas realizaciones, los grupos conjugados comprenden una fracción de direccionamiento celular que tiene la fórmula:



En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido y los compuestos oligoméricos comprenden un grupo conjugado y un conector conjugado descrito en la presente como "LICA-1". LICA-1 tiene la fórmula:



En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido y los compuestos oligoméricos que comprenden LICA-1 tienen la fórmula:

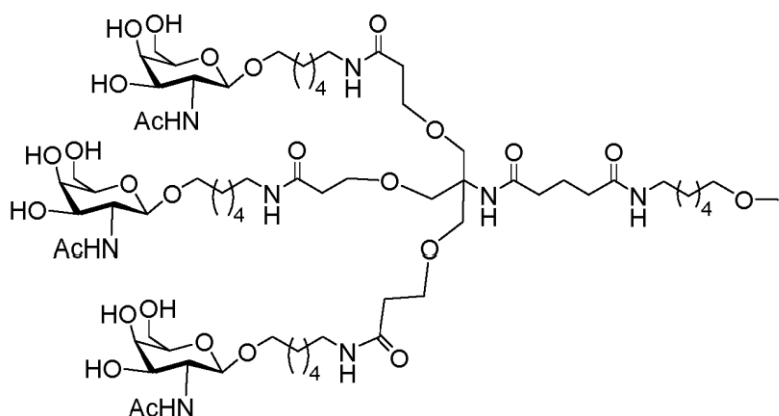


en donde oligo es un oligonucleótido.

Las Patentes de Estados Unidos, las publicaciones de solicitudes de patentes de Estados Unidos, publicaciones de solicitudes de patentes internacionales y otras publicaciones representativas que enseñan la preparación de algunos de los grupos conjugados, compuestos oligoméricos y compuestos antisentido indicados anteriormente que comprenden grupos conjugados, anclajes, conectores conjugados, grupos de ramificación, ligandos, fracciones escindibles así como otras modificaciones incluyen, sin limitación, Patente de Estados Unidos Nº 5,994,517, Patente de Estados Unidos Nº 6,300,319, Patente de Estados Unidos Nº 6,660,720, Patente de Estados Unidos Nº 6,906,182, Patente de Estados Unidos Nº 7,262,177, Patente de Estados Unidos Nº 7,491,805, Patente de Estados Unidos Nº 8,106,022, Patente de Estados Unidos Nº 7,723,509, US 2006/0148740, US 2011/0123520, WO 2013/033230 and WO 2012/037254, Biessen et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 1846-1852, Lee et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 2011, 19, 2494-2500, Rensen et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 37577-37584, Rensen et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808, Sliedregt et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 609-618, y Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770.

En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido y los compuestos oligoméricos comprenden oligonucleótidos modificados que comprenden un motivo gapmer o completamente modificado y un grupo conjugado que comprende por lo menos uno, dos o tres ligandos de GalNAc. En ciertas realizaciones, los compuestos antisentido y los compuestos oligoméricos comprenden un grupo conjugado que se encuentra en cualquiera de las siguientes referencias: Lee, Carbohydr Res, 1978, 67, 509-514; Connolly et al., J Biol Chem, 1982, 257, 939-945; Pavia et al., Int J Pep Protein Res, 1983, 22, 539-548; Lee et al., Biochem, 1984, 23, 4255-4261; Lee et al., Glycoconjugate J, 1987, 4, 317-328; Toyokuni et al., Tetrahedron Lett, 1990, 31, 2673-2676; Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770; Kim et al., Tetrahedron Lett, 1997, 38, 3487-3490; Lee et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 762-765; Kato et al., Glycobiol, 2001, 11, 821-829; Rensen et al., J Biol Chem, 2001, 276, 37577-37584; Lee et al., Methods Enzymol, 2003, 362, 38-43; Westerlind et al., Glycoconj J, 2004, 21, 227-241; Lee et al., Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(19), 5132-5135; Maierhofer et al., Bioorg Med Chem, 2007, 15, 7661-7676; Khorev et al., Bioorg Med Chem, 2008, 16, 5216-5231; Lee et al., Bioorg Med Chem, 2011, 19, 2494-2500; Kornilova et al., Analyt Biochem, 2012, 425, 43-46; Pujol et al., Angew Chem Int Ed Engl, 2012, 51, 7445-7448; Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1846-1852; Sliedregt et al., J Med Chem, 1999, 42, 609-618; Rensen et al., J Med Chem, 2004, 47, 5798-5808; Rensen et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26, 169-175; van Rossenberg et al., Gene Ther, 2004, 11, 457-464; Sato et al., J Am Chem Soc, 2004, 126, 14013-14022; Lee et al., J Org Chem, 2012, 77, 7564-7571; Biessen et al., FASEB J, 2000, 14, 1784-1792; Rajur et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 935-940; Duff et al., Methods Enzymol, 2000, 313, 297-321; Maier et al., Bioconjug Chem, 2003, 14, 18-29; Jayaprakash et al., Org Lett, 2010, 12, 5410-5413; Manoharan, Antisense Nucleic Acid Drug Dev, 2002, 12, 103-128; Merwin et al., Bioconjug Chem, 1994, 5, 612-620; Tomiya et al., Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281; Solicitudes Internacionales WO1998/013381; WO2011/038356; WO1997/046098; WO2008/098788; WO2004/101619; WO2012/037254; WO2011/120053; WO2011/100131; WO2011/163121; WO2012/177947; WO2013/033230; WO2013/075035; WO2012/083185; WO2012/083046; WO2009/082607; WO2009/134487; WO2010/144740; WO2010/148013; WO1997/020563; WO2010/088537; WO2002/043771; WO2010/129709; WO2012/068187; WO2009/126933; WO2004/024757; WO2010/054406; WO2012/089352; WO2012/089602; WO2013/166121; WO2013/165816; Patentes de Estados Unidos N° 4,751,219; 8,552,163; 6,908,903; 7,262,177; 5,994,517; 6,300,319; 8,106,022; 7,491,805; 7,491,805; 7,582,744; 8,137,695; 6,383,812; 6,525,031; 6,660,720; 7,723,509; 8,541,548; 8,344,125; 8,313,772; 8,349,308; 8,450,467; 8,501,930; 8,158,601; 7,262,177; 6,906,182; 6,620,916; 8,435,491; 8,404,862; 7,851,615; Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos US2011/0097264; US2011/0097265; US2013/0004427; US2005/0164235; US2006/0148740; US2008/0281044; US2010/0240730; US2003/0119724; US2006/0183886; US2008/0206869; US2011/0269814; US2009/0286973; US2011/0207799; US2012/0136042; US2012/0165393; US2008/0281041; US2009/0203135; US2012/0035115; US2012/0095075; US2012/0101148; US2012/0128760; US2012/0157509; US2012/0230938; US2013/0109817; US2013/0121954; US2013/0178512; US2013/0236968; US2011/0123520; US2003/0077829; US2008/0108801; y US2009/0203132.

En ciertas realizaciones, un oligonucleótido modificado dirigido a DGAT2 descrito en la presente comprende además un grupo conjugado de GalNAc. En ciertas realizaciones, el grupo conjugado de GalNAc es 5'-trishexilamino-(THA)-C6 GalNAc₃. En ciertas realizaciones, el conjugado 5'-Trishexilamino-(THA)-C6 GalNAc₃ tiene la fórmula



En ciertas realizaciones, el oligonucleótido modificado se enlaza al conjugado 5'-trishexilamino-(THA)-C6 GalNAc₃ mediante una fracción escindible. En ciertas realizaciones, la fracción escindible es un grupo fosfato.

Composiciones y métodos para formular composiciones farmacéuticas

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos antisentido o una sal de los mismos. En ciertas de tales realizaciones, la composición farmacéutica comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable adecuado. En ciertas realizaciones,

una composición farmacéutica comprende una solución salina estéril y uno o más compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, dicha composición farmacéutica consiste de una solución salina estéril y uno o más compuestos antisentido. En ciertas realizaciones, la solución salina estéril es una solución salina de grado farmacéutico. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos antisentido y agua estéril. En ciertas realizaciones, el agua estéril es agua de grado farmacéutico. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos antisentido y solución salina tamponada con fosfato (PBS). En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica consiste de uno o más compuestos antisentido y PBS estéril. En ciertas realizaciones, la PBS estéril es PBS de grado farmacéutico. Las composiciones y los métodos para la formulación de composiciones farmacéuticas dependen de una serie de criterios que incluyen, pero no se limitan a, la vía de administración, la extensión de la enfermedad o la dosis a administrar.

Un compuesto antisentido dirigido al ácido nucleico de DGAT2 puede utilizarse en composiciones farmacéuticas combinando el compuesto antisentido con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable adecuado. En ciertas realizaciones, un diluyente farmacéuticamente aceptable es agua, como agua estéril adecuada para inyección. Por consiguiente, en una realización, en los métodos descritos en la presente se emplea una composición farmacéutica que comprende un compuesto antisentido dirigido al ácido nucleico de DGAT2 y un diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el diluyente farmacéuticamente aceptable es agua. En ciertas realizaciones, el compuesto antisentido es un oligonucleótido antisentido proporcionado en la presente.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos antisentido abarcan cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres o sales de tales ésteres, o cualquier otro oligonucleótido que, al administrarse a un animal, incluyendo un humano, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el metabolito o residuo biológicamente activo del mismo. Por consiguiente, por ejemplo, la divulgación también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos antisentido, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de tales profármacos y otros bioequivalentes. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio y potasio.

Un profármaco puede incluir la incorporación de nucleósidos adicionales en uno o ambos extremos de un compuesto antisentido que son escindidos por nucleasas endógenas dentro del cuerpo, para formar el compuesto antisentido activo.

En ciertas realizaciones, los compuestos o composiciones comprenden además un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Ciertos compuestos

Se realizaron selecciones in vitro en células HepG2 humanas con aproximadamente 5.000 oligonucleótidos antisentido que mostraban un 100% de complementariedad con una secuencia del gen DGAT2 humano. Los nuevos compuestos se compararon con compuestos previamente diseñados, que previamente se había determinado que eran algunos de los compuestos antisentido más potentes in vitro (ver, por ejemplo, la solicitud de PCT publicada WO 2005/019418). A partir de estas selecciones in vitro, se seleccionaron varios oligonucleótidos antisentido que mostraban la mayor potencia en la reducción de la expresión de ARNm de DGAT2 humano para ensayos de tolerabilidad in vivo.

Se analizó la tolerabilidad de los oligonucleótidos seleccionados en un modelo de ratón CD1, así como en un modelo de rata Sprague-Dawley. En estos modelos, se midieron los pesos corporales y los pesos de los órganos, los marcadores de la función hepática (como la alanina transaminasa, la aspartato transaminasa y la bilirrubina) y los marcadores de la función renal (como el BUN y la creatinina).

La evaluación final de todos los estudios (Ejemplos 1-15) llevó a la selección de ocho oligonucleótidos que tenían una secuencia de nucleobases de SEQ ID NO: 1371 (ISIS 484085), SEQ ID NO: 1415 (ISIS 484129), SEQ ID NO: 1423 (ISIS484137), SEQ ID NO: 1844 (ISIS 495576), SEQ ID NO: 2959 (ISIS 501861), SEQ ID NO: 3292 (ISIS 502194), SEQ ID NO: 4198 (ISIS 525443) y SEQ ID NO: 4373 (ISIS 525612). Los compuestos son complementarios a las regiones 23242-23261, 26630-26649, 26778-26797, 15251-15270, 28026-28045, 35436-35455, 10820-10836 y 23246-23262. En ciertas realizaciones, los compuestos que se dirigen a las regiones enumeradas, como se describe con más detalle en la presente, comprenden un oligonucleótido modificado que tiene alguna porción de nucleobases de la secuencia enumeradas en las SEQ ID NO, como se describe con más detalle en la presente. En ciertas realizaciones, los compuestos que se dirigen a las regiones enumeradas o que tienen una porción de nucleobases de una secuencia enumerada en las SEQ ID NO enumeradas pueden tener varias longitudes, como se describe con más detalle en la presente, y pueden tener uno de varios motivos, como se describe con más detalle en la presente. En ciertas realizaciones, un compuesto que se dirige a una región o que tiene una porción de nucleobases de una secuencia en las SEQ ID NO enumeradas tiene la longitud y el motivo específicos, como se indica en los ISIS N°: 484085, 484129, 484137, 495576, 501861, 502194, 525443 y 525612.

Se probó la actividad, el perfil farmacocinético y la tolerabilidad de estos ocho compuestos en monos cynomolgus (Ejemplo 16). Específicamente, se descubrió que ISIS 484137 era potente y el más tolerable en este estudio con monos. Una evaluación adicional de ISIS 484137 en un estudio separado con monos (Ejemplo 17) confirmó este descubrimiento.

La secuencia de nucleótidos de ISIS 484137 es completamente homóloga a la transcripción de ARNm de DGAT2 de mono rhesus. El mono cynomolgus se considera un sistema modelo de seguridad preclínica relevante para agentes terapéuticos con oligonucleótidos y la actividad farmacológica demostrada de ISIS 484137 en esta especie la convierte en una especie apropiada para la evaluación de la seguridad. Se realizaron estudios de toxicología general con ISIS 484137 en monos durante 13 semanas de tratamiento y fue bien tolerado sin efectos adversos evidentes y sin cambios en los parámetros de laboratorio de rutina. ISIS 484137 redujo la expresión de DGAT2 hepática en aproximadamente un 70%.

Los descubrimientos observados en estudios de toxicología en ratones y monos después de 13 semanas de tratamiento con ISIS 484137 fueron, en general, efectos de clase no específicos que son típicos de los ASO 2'-MOE. No hubo mortalidad relacionada con el fármaco ni cambios en los signos clínicos hasta las dosis más altas probadas (100 mg/kg en ratones y 40 mg/kg en monos). No hubo descubrimientos toxicológicamente significativos con dosis de hasta 12 mg/kg/semana durante 13 semanas en los estudios con ratones y monos y, por lo tanto, hay un margen terapéutico suficiente para respaldar el uso clínico seguro de ISIS 484137 en las dosis clínicas y el régimen propuestos.

Los resultados farmacocinéticos confirman la exposición continua y dependiente de la dosis a ISIS 484137 en los estudios de 13 semanas con ratones y monos. La farmacocinética observada en monos para oligonucleótidos antisentido típicamente predice bien los niveles de exposición observados en plasma (y tejidos esperados) en humanos sobre la base de dosis equivalentes en mg/kg (Geary et al. 2003; 31: 1419-1428; Yu et al. Drug Metab Dispos 2007; 35: 460-468).

Por tanto, la reducción de la expresión de DGAT2 con ISIS 484137 proporciona un mecanismo para reducir la esteatosis hepática, atenuando potencialmente de este modo la inflamación y la fibrosis posteriores. Este mecanismo de acción podría ofrecer una opción de tratamiento atractiva para pacientes con esteatosis hepática significativa asociada con NAFLD y NASH.

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes describen el proceso de selección para identificar los compuestos principales dirigidos a DGAT2. De aproximadamente 5000 oligonucleótidos antisentido seleccionados, ISIS 484085, ISIS 484129, ISIS 484137, ISIS 495576, ISIS 501861, ISIS 502194, ISIS 525443 e ISIS 525612 surgieron como los principales compuestos principales. En particular, ISIS 484137 mostró la mejor combinación de propiedades en términos de potencia y tolerabilidad para DGAT2 entre los aproximadamente 5000 oligonucleótidos antisentido.

Divulgación no limitativa

Aunque la lista de secuencias que acompaña a esta presentación identifica cada secuencia como "ARN" o "ADN", según se requiera, en realidad, esas secuencias pueden modificarse con cualquier combinación de modificaciones químicas. Un experto en la técnica apreciará fácilmente que dicha designación como "ARN" o "ADN" para describir oligonucleótidos modificados es, en ciertos casos, arbitraria. Por ejemplo, un oligonucleótido que comprende un nucleósido que comprende una fracción de azúcar 2'-OH y una base de timina podría describirse como un ADN que tiene un azúcar modificado (2'-OH para el 2'-H natural del ADN) o como un ARN que tiene una base modificada (timina (uracilo metilado) para el uracilo natural de ARN).

Por consiguiente, se pretende que las secuencias de ácidos nucleicos proporcionadas en la presente, que incluyen pero no se limitan a, las del listado de secuencias, abarquen ácidos nucleicos que contienen cualquier combinación de ARN y/o ADN natural o modificado, incluyendo pero no limitados a, tales ácidos nucleicos que tengan nucleobases modificadas. A modo de ejemplo adicional y sin limitación, un oligonucleótido que tiene la secuencia de nucleobases "ATCGATCG" abarca cualquier oligonucleótido que tenga dicha secuencia de nucleobases, ya sea modificada o no, incluyendo pero no limitados a, compuestos que comprenden bases de ARN, como los que tienen la secuencia "AUCGAUCG" y los que tienen algunas bases de ADN y algunas bases de ARN como "AUCGATCG".

Aunque ciertos compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente se han descrito con especificidad de acuerdo con ciertas realizaciones, los siguientes ejemplos sirven solamente para ilustrar los compuestos descritos en la presente y no se pretende que los limiten.

Ejemplo 1: Inhibición antisentido de diacilglicerol aciltransferasa 2 humana en células HepG2 por Gapmers MOE

Se diseñaron oligonucleótidos antisentido dirigidos a un ácido nucleico de diacilglicerol aciltransferasa 2 (DGAT2) y se probaron sus efectos sobre el ARNm de DGAT2 in vitro. Los oligonucleótidos antisentido se probaron en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran a continuación. Se transfectaron células HepG2 cultivadas a una densidad de 10.000 células por pocillo usando reactivo Lipofectin con oligonucleótido antisentido 120 nM. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2367 (secuencia directa GGCCTCCCGGAGACTGA, designada en la presente como SEQ ID NO: 4; secuencia inversa AAGTGATTTGCAGCTGGTTCCT, designada en la presente como SEQ ID NO: 5; secuencia de sonda AGGTGAAGTGAAGCCAGCCTTCGGG, designada en la presente como SEQ ID NO: 6) para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas.

En este ensayo también se incluyeron oligonucleótidos ISIS de una solicitud publicada anteriormente, la WO 2005/019418. Estos oligonucleótidos son ISIS 217312-217322, ISIS 217324, ISIS 217325, ISIS 217328, ISIS 217333, ISIS 217336-217339, ISIS 217341-217343, ISIS 217346-217348, ISIS 217353-217348, ISIS 337353-217355, ISIS 334177, ISIS 366710, ISIS 366714, ISIS 366722, ISIS 366728, ISIS 366730, ISIS 366741, ISIS 366746, ISIS 369220, ISIS 369221, ISIS 369255, ISIS 370727, ISIS 370747, ISIS 370784.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos recientemente diseñados en las Tablas siguientes se diseñaron como gapmers 5-10-5 MOE. Los gapmeros tienen una longitud de 20 nucleósidos, en donde el segmento de hueco central consiste de diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y en la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada uno. Cada nucleósido en el segmento de ala 5' y cada nucleósido en el segmento de ala 3' tiene una modificación 2'-MOE. Los enlaces internucleosídicos a lo largo de cada gapmer son enlaces fosforotioato (P=S). Todos los residuos de citosina en cada gapmer son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más 5' al que se dirige el gapmer en la secuencia del gen humano. El "sitio de parada" indica el nucleósido más 3' al que se dirige el gapmer en la secuencia del gen humano. Cada gapmer enumerado en las Tablas siguientes está dirigido al ARNm de DGAT2 humano, designado en la presente como SEQ ID NO: 1 (RefSeq Nº NM_032564.3) o la secuencia genómica de DGAT2 humano, designada en la presente como SEQ ID NO: 2 (RefSeq Nº NT_033927.5 truncado de los nucleótidos 5669186 a 5712008). 'n/a' indica que el oligonucleótido antisentido no se dirige a esa secuencia génica particular con un 100% de complementariedad.

Tabla 1

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
381726	278	297	CGCAGGACCCCGGAGTAGGC	75	9899	9918	38
217312	668	687	TGGATGGGAAAGTAGTCTCG	40	31600	31619	16
411887	669	688	CTGGATGGGAAAGTAGTCTC	38	31601	31620	50
411888	670	689	GCTGGATGGGAAAGTAGTCT	22	n/a	n/a	51
411889	671	690	AGCTGGATGGGAAAGTAGTC	31	n/a	n/a	52
411890	672	691	CAGCTGGATGGGAAAGTAGT	21	n/a	n/a	53
217313	673	692	CCAGCTGGATGGGAAAGTAG	24	n/a	n/a	17
411891	674	693	ACCAGCTGGATGGGAAAGTA	21	n/a	n/a	54
380109	675	694	CACCAGCTGGATGGGAAAGT	31	n/a	n/a	35
411892	676	695	TCACCAGCTGGATGGGAAAG	22	n/a	n/a	55
411893	677	696	TTCACCAGCTGGATGGGAAA	26	n/a	n/a	56
217314	678	697	CTTACCAGCTGGATGGGAA	36	n/a	n/a	18
369219	679	698	TCTTACCAGCTGGATGGGA	50	n/a	n/a	32
411894	680	699	GTCTTACCAGCTGGATGGG	42	n/a	n/a	57
411895	681	700	TGTCTTACCAGCTGGATGG	55	n/a	n/a	58
411896	682	701	GTGTCTTACCAGCTGGATG	49	n/a	n/a	59
217315	683	702	TGTGTCTTACCAGCTGGAT	55	n/a	n/a	19
380110	684	703	GTGTGTCTTACCAGCTGGA	53	n/a	n/a	36
411897	685	704	TGTGTGTCTTACCAGCTGG	55	n/a	n/a	60
411873	686	705	TTGTGTGTCTTACCAGCTG	63	37214	37233	46
411898	687	706	GTTGTGTGTCTTACCAGCT	54	37215	37234	61
217316	688	707	GGTTGTGTGTCTTACCAGC	64	37216	37235	20
381727	689	708	AGGTTGTGTGTCTTACCAG	59	37217	37236	39
411899	690	709	CAGGTTGTGTGTCTTACCA	68	37218	37237	62
411874	691	710	GCAGGTTGTGTGTCTTACC	65	37219	37238	47
411900	692	711	AGCAGGTTGTGTGTCTTCA	55	37220	37239	63
217317	693	712	CAGCAGGTTGTGTGTCTTC	66	37221	37240	21
381728	694	713	TCAGCAGGTTGTGTGTCTTC	56	37222	37241	40
411901	695	714	GTCAGCAGGTTGTGTGTCTT	64	37223	37242	64
411875	696	715	GGTCAGCAGGTTGTGTGTCT	45	37224	37243	48
411902	697	716	TGGTCAGCAGGTTGTGTGTC	55	37225	37244	65
217318	698	717	GTGGTCAGCAGGTTGTGTGT	44	37226	37245	22
369220	699	718	GGTGGTCAGCAGGTTGTGTG	29	37227	37246	33
411903	700	719	TGGTGGTCAGCAGGTTGTGT	51	37228	37247	66
411904	701	720	CTGGTGGTCAGCAGGTTGTG	57	37229	37248	67
411905	702	721	CCTGGTGGTCAGCAGGTTGT	64	37230	37249	68
217319	703	722	TCCTGGTGGTCAGCAGGTTG	58	37231	37250	23
381729	704	723	TTCTGGTGGTCAGCAGGTT	61	37232	37251	41
411906	705	724	GTTCTGGTGGTCAGCAGGT	63	37233	37252	69
411907	706	725	AGTTCCTGGTGGTCAGCAGG	58	37234	37253	70
411908	707	726	TAGTTCCTGGTGGTCAGCAG	48	37235	37254	71

(continuación)

5	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
	217320	708	727	ATAGTTCCTGGTGGTCAGCA	46	37236	37255	24
	381730	709	728	TATAGTTCCTGGTGGTCAGC	56	37237	37256	42
	411909	710	729	ATATAGTTCCTGGTGGTCAG	53	37238	37257	72
10	411876	711	730	GATATAGTTCCTGGTGGTCA	57	37239	37258	49
	411910	712	731	AGATATAGTTCCTGGTGGTC	56	37240	37259	73
	217321	713	732	AAGATATAGTTCCTGGTGGT	41	37241	37260	25
	381731	714	733	AAAGATATAGTTCCTGGTGG	54	37242	37261	43
	411911	715	734	CAAAGATATAGTTCCTGGTG	61	37243	37262	74
	411912	716	735	CCAAAGATATAGTTCCTGGT	66	37244	37263	75
15	411913	717	736	TCCAAAGATATAGTTCCTGG	63	37245	37264	76
	217322	718	737	ATCCAAAGATATAGTTCCTG	39	37246	37265	26
	369221	719	738	TATCCAAAGATATAGTTCCT	13	37247	37266	34
	411914	720	739	GTATCCAAAGATATAGTTCC	8	37248	37267	77
	411915	721	740	GGTATCCAAAGATATAGTTC	43	37249	37268	78
	411916	722	741	TGGTATCCAAAGATATAGTT	42	37250	37269	79
	217324	752	771	AAGGCACCCAGGCCCATGAT	46	37280	37299	27
	381732	753	772	GAAGGCACCCAGGCCCATGA	38	37281	37300	44
	380114	754	773	AGAAGGCACCCAGGCCCATG	38	37282	37301	37
25	411917	755	774	CAGAAGGCACCCAGGCCCAT	33	37283	37302	80
	217325	875	894	CCTCCAGACATCAGGTACTC	29	37403	37422	28
	217333	992	1011	TTGCCAGGCATGGAGCTCAG	37	38145	38164	29
	381733	993	1012	CTTGCCAGGCATGGAGCTCA	51	38146	38165	45
	411918	994	1013	TCTTGCCAGGCATGGAGCTC	47	38147	38166	81
	411919	995	1014	TTCTTGCCAGGCATGGAGCT	54	38148	38167	82
30	217336	1139	1158	TGGACCCATCGGCCCCAGGA	52	39186	39205	30
	411920	1140	1159	CTGGACCCATCGGCCCCAGG	41	39187	39206	83
	411921	1141	1160	TCTGGACCCATCGGCCCCAG	20	39188	39207	84
35	411922	1142	1161	TTCTGGACCCATCGGCCCCA	27	39189	39208	85
	411923	1143	1162	CTTCTGGACCCATCGGCCCC	30	39190	39209	86
	217337	1144	1163	TCTTCTGGACCCATCGGCC	37	39191	39210	31
	411924	1145	1164	TTCTTCTGGACCCATCGGCC	44	39192	39211	87
	411925	1146	1165	CCTTCTTCTGGACCCATCGGC	27	39193	39212	88
	411926	1147	1166	ACTTCTTCTGGACCCATCGG	28	39194	39213	89
40	411927	1148	1167	AACTTCTTCTGGACCCATCG	28	39195	39214	90

Tabla 2

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

45	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
50	217338	1149	1168	GAACCTCTTCTGGACCCATC	19	39196	39215	91
	411928	1150	1169	GGAACCTCTTCTGGACCCAT	36	39197	39216	104
	411929	1151	1170	TGGAACCTCTTCTGGACCCA	43	39198	39217	105
	411930	1152	1171	CTGGAACCTCTTCTGGACCC	25	39199	39218	106
	411931	1153	1172	TCTGGAACCTCTTCTGGACC	43	39200	39219	107
55	217339	1154	1173	TTCTGGAACCTTCTTCTGGAC	37	39201	39220	92
	217341	1226	1245	GGCACCAGCCCCCAGGTGTC	30	39273	39292	93
	411932	1227	1246	GGGCACCAGCCCCCAGGTGT	34	39274	39293	108
	411933	1228	1247	AGGGCACCAGCCCCCAGGTG	29	39275	39294	109
	411934	1229	1248	TAGGGCACCAGCCCCCAGGT	32	39276	39295	110
60	411935	1230	1249	GTAGGGCACCAGCCCCCAGG	23	39277	39296	111
	217342	1231	1250	AGTAGGGCACCAGCCCCCAG	0	39278	39297	94
	411936	1232	1251	GAGTAGGGCACCAGCCCCCA	0	39279	39298	112
	411937	1233	1252	GGAGTAGGGCACCAGCCCCC	17	39280	39299	113
	411938	1234	1253	TGGAGTAGGGCACCAGCCCC	28	39281	39300	114
65	411939	1235	1254	TTGGAGTAGGGCACCAGCCC	16	39282	39301	115

(continuación)

5	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
	217343	1236	1255	CTTGGAGTAGGGCACCAGCC	35	39283	39302	95
	411940	1237	1256	GCTTGGAGTAGGGCACCAGC	45	39284	39303	116
	411941	1238	1257	GGCTTGGAGTAGGGCACCAG	56	39285	39304	117
10	366741	1245	1264	GGTGATGGGCTTGGAGTAGG	36	39292	39311	102
	411942	1246	1265	TGGTGATGGGCTTGGAGTAG	28	39293	39312	118
	411943	1247	1266	GTGGTGATGGGCTTGGAGTA	23	39294	39313	119
	217346	1338	1357	CAGGGCCTCCATGTACATGG	37	41309	41328	96
	369255	1339	1358	CCAGGGCCTCCATGTACATG	38	41310	41329	103
15	411944	1340	1359	ACCAGGGCCTCCATGTACAT	52	41311	41330	120
	411945	1341	1360	CACCAGGGCCTCCATGTACA	53	41312	41331	121
	411946	1342	1361	TCACCAGGGCCTCCATGTAC	37	41313	41332	122
	217347	1343	1362	TTCACCAGGGCCTCCATGTA	20	41314	41333	97
	411947	1344	1363	CTTCACCAGGGCCTCCATGT	46	41315	41334	123
20	411948	1345	1364	GCTTCACCAGGGCCTCCATG	31	41316	41335	124
	411949	1346	1365	AGCTTCACCAGGGCCTCCAT	42	41317	41336	125
	411950	1347	1366	GAGCTTCACCAGGGCCTCCA	52	41318	41337	126
	217348	1348	1367	AGAGCTTCACCAGGGCCTCC	46	41319	41338	98
25	411951	1349	1368	AAGAGCTTCACCAGGGCCTC	44	41320	41339	127
	217353	1498	1517	AACCCACAGACACCCATGAC	4	41469	41488	99
	411952	1499	1518	TAACCCACAGACACCCATGA	14	41470	41489	128
	411953	1500	1519	ATAACCCACAGACACCCATG	24	41471	41490	129
	411954	1501	1520	AATAACCCACAGACACCCAT	0	41472	41491	130
30	411955	1502	1521	AAATAACCCACAGACACCCA	10	41473	41492	131
	217354	1503	1522	TAAATAACCCACAGACACCC	6	41474	41493	100
	411956	1504	1523	TTAATAACCCACAGACACC	0	41475	41494	132
	411957	1505	1524	TTTAAATAACCCACAGACAC	14	41476	41495	133
	411958	1506	1525	TTTTAAATAACCCACAGACA	10	41477	41496	134
35	411959	1507	1526	CTTTTAAATAACCCACAGAC	0	41478	41497	135
	217355	1508	1527	TCTTTTAAATAACCCACAGA	10	41479	41498	101
	411960	1509	1528	TTCTTTTAAATAACCCACAG	8	41480	41499	136
	411961	1510	1529	TTTCTTTTAAATAACCCACA	1	41481	41500	137
40	411962	1511	1530	ATTCTTTTAAATAACCCAC	1	41482	41501	138
	411963	1512	1531	AATTTCTTTTAAATAACCCA	0	41483	41502	139
	411964	1513	1532	TAATTTCTTTTAAATAACCC	0	41484	41503	140
	411965	1514	1533	ATAATTTCTTTTAAATAACC	0	41485	41504	141
	411966	1515	1534	TATAATTTCTTTTAAATAAC	0	41486	41505	142
45	411967	1516	1535	TTATAATTTCTTTTAAATAA	0	41487	41506	143

Tabla 3

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

50	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	Motivo	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
	413166	254	273	ATGAGGGTCTTCATGGCTGA	5-10-5	7	9875	9894	156
	413167	266	285	GAGTAGGCGGCTATGAGGGT	5-10-5	11	9887	9906	157
	413168	269	288	CCGGAGTAGGCGGCTATGAG	5-10-5	37	9890	9909	158
	413169	272	291	ACCCCGGAGTAGGCGGCTAT	5-10-5	46	9893	9912	159
60	334177	275	294	AGGACCCCGGAGTAGGCGGC	5-10-5	52	9896	9915	145
	413170	304	323	GGTCAGCCTCGGCCTGACGC	5-10-5	11	9925	9944	160
	413171	307	326	TCCGGTCAGCCTCGGCCTGA	5-10-5	20	9928	9947	161
	413172	310	329	GGCTCCGGTCAGCCTCGGCC	5-10-5	0	9931	9950	162
65	413173	331	350	CAGGTCTCCGTGAGAGCGC	5-10-5	29	9952	9971	163

ES 2 917 181 T3

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	Motivo	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
5	413174	339	358	CGACAGCGCAGGTCCTCCGT	5-10-5	48	9960	9979	164
10	413175	348	367	CCCCTCGCGCGACAGCGCAG	5-10-5	25	9969	9988	165
	413176	355	374	TCCCAGACCCCTCGCGCGAC	5-10-5	36	9976	9995	166
	413177	361	380	CCCATCTCCCAGACCCCTCG	5-10-5	12	9982	10001	167
	413178	367	386	CAGTGCCCCATCTCCCAGAC	5-10-5	0	n/a	n/a	168
15	413179	370	389	ATCCAGTGCCCCATCTCCCA	5-10-5	16	n/a	n/a	169
	413180	376	395	TGCTGGATCCAGTGCCCCAT	5-10-5	44	n/a	n/a	170
	413181	379	398	GGATGCTGGATCCAGTGCCC	5-10-5	32	n/a	n/a	171
	413182	382	401	AGAGGATGCTGGATCCAGTG	5-10-5	45	25508	25527	172
	413183	385	404	CGGAGAGGATGCTGGATCCA	5-10-5	47	25511	25530	173
20	413184	396	415	GTCCTGGAGGGCGGAGAGGA	5-10-5	32	25522	25541	174
	413185	404	423	GAGAAGAGGTCTGGAGGGC	5-10-5	10	25530	25549	175
	366710	425	444	GACCTATTGAGCCAGGTGAC	5-10-5	36	25551	25570	146
	370727	443	462	AGCTGCTTTTCCACCTTGGA	2-16-2	45	25569	25588	152
	366714	445	464	GTAGCTGCTTTTCCACCTTG	5-10-5	43	25571	25590	147
25	413186	448	467	CCTGTAGCTGCTTTTCCACC	5-10-5	29	25574	25593	176
	413187	451	470	TGACCTGTAGCTGCTTTTCC	5-10-5	35	25577	25596	177
	413188	455	474	GAGATGACCTGTAGCTGCTT	5-10-5	34	25581	25600	178
	413189	458	477	ACTGAGATGACCTGTAGCTG	5-10-5	33	25584	25603	179
30	413190	461	480	AGCACTGAGATGACCTGTAG	5-10-5	36	25587	25606	180
	413191	467	486	CACTGGAGCACTGAGATGAC	5-10-5	27	25593	25612	181
	413192	473	492	AGGACCCACTGGAGCACTGA	5-10-5	40	25599	25618	182
	413193	476	495	GACAGGACCCACTGGAGCAC	5-10-5	44	25602	25621	183
	380089	482	501	AGGAAGGACAGGACCCACTG	5-10-5	38	25608	25627	155
35	413194	494	513	ACTCCCACTACAAGGAAGGA	5-10-5	3	n/a	n/a	184
	413195	497	516	GCCACTCCCAGTACAAGGAA	5-10-5	0	n/a	n/a	185
	413196	500	519	CAGGCCACTCCCAGTACAAG	5-10-5	1	n/a	n/a	186
	413197	503	522	CTGCAGGCCACTCCCAGTAC	5-10-5	40	n/a	n/a	187
	413198	506	525	GCACTGCAGGCCACTCCCAG	5-10-5	37	n/a	n/a	188
40	413199	510	529	GATGGCACTGCAGGCCACTC	5-10-5	28	31077	31096	189
	366722	530	549	GTGCTAGAATATGTACATGAG	5-10-5	43	31097	31116	148
	413200	554	573	AGCACAGCGATGAGCCAGCA	5-10-5	35	31121	31140	190
	413201	570	589	CAGCCAAGTGAAGTAGAGCA	5-10-5	41	31137	31156	191
	413202	573	592	CACCAGCCAAGTGAAGTAGA	5-10-5	23	31140	31159	192
45	413203	576	595	AAACACCAGCCAAGTGAAGT	5-10-5	9	31143	31162	193
	413204	579	598	GTCAAACACCAGCCAAGTGA	5-10-5	15	31146	31165	194
	413205	585	604	GTTCCAGTCAAACACCAGCC	5-10-5	31	31152	31171	195
	413206	588	607	TGTGTTCCAGTCAAACACCA	5-10-5	23	31155	31174	196
	413207	591	610	GGGTGTGTTCCAGTCAAACA	5-10-5	6	31158	31177	197
50	413208	594	613	CTTGGGTGTGTTCCAGTCAA	5-10-5	5	31161	31180	198
	413209	615	634	CTGTGACCTCCTGCCACCTT	5-10-5	25	31547	31566	199
	413210	618	637	CCACTGTGACCTCCTGCCAC	5-10-5	30	31550	31569	200
	413211	621	640	GACCCACTGTGACCTCCTGC	5-10-5	25	31553	31572	201
55	413212	625	644	TTCGGACCCACTGTGACCTC	5-10-5	38	31557	31576	202
	413213	629	648	CAGTTTCGGACCCACTGTGA	5-10-5	39	31561	31580	203
	413214	632	651	GCCCACTTTCGGACCCACTG	5-10-5	51	31564	31583	204
	413215	635	654	ACAGCCCAGTTTCGGACCCA	5-10-5	27	31567	31586	205
	413216	638	657	CACACAGCCCAGTTTCGGAC	5-10-5	24	31570	31589	206
60	413217	642	661	GCGCCACACAGCCCAGTTTC	5-10-5	31	31574	31593	207
	413218	658	677	AGTAGTCTCGAAAGTAGCGC	5-10-5	39	31590	31609	208
	413219	661	680	GAAAGTAGTCTCGAAAGTAG	5-10-5	0	31593	31612	209
	413220	665	684	ATGGGAAAGTAGTCTCGAAA	5-10-5	0	31597	31616	210
	366728	757	776	TGCAGAAGGCACCCAGGCC	5-10-5	46	37285	37304	149
65	413221	780	799	TTCTGTGGCCTCTGTGCTGA	5-10-5	25	37308	37327	211

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	Motivo	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
413222	783	802	CACTTCTGTGGCCTCTGTGC	5-10-5	38	37311	37330	212
413223	786	805	GCTCACTTCTGTGGCCTCTG	5-10-5	41	37314	37333	213
413224	789	808	CTTGCTCACTTCTGTGGCCT	5-10-5	48	37317	37336	214
413225	792	811	CTTCTTGCTCACTTCTGTGG	5-10-5	25	37320	37339	215
413226	798	817	TGGGAACCTTCTTGCTCACTT	5-10-5	43	37326	37345	216
413227	801	820	GCCTGGGAACCTTCTTGCTCA	5-10-5	47	37329	37348	217
413228	804	823	TATGCCTGGGAACCTTCTTG	5-10-5	26	37332	37351	218
413229	808	827	GCCGTATGCCTGGGAACCTTC	5-10-5	29	37336	37355	219
413230	811	830	AAGGCCGTATGCCTGGGAAC	5-10-5	25	37339	37358	220
413231	814	833	GGTAAGGCCGTATGCCTGGG	5-10-5	41	37342	37361	221
217328	938	957	GCATTGCCACTCCCATTCTT	5-10-5	41	38091	38110	144
366730	979	998	AGCTCAGAGACTCAGCCGCA	5-10-5	39	38132	38151	150
370747	982	1001	TGGAGCTCAGAGACTCAGCC	2-16-2	37	38135	38154	153
366746	1366	1385	TGGTCTTGCTGCTTGTCGAAG	5-10-5	41	41337	41356	151
370784	2128	2147	GCTGCATCCATGTATCAGC	2-16-2	53	42099	42118	154

Tabla 4

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
413232	817	836	CCAGGTAAGGCCGTATGCCT	78	37345	37364	225
413233	820	839	TAGCCAGGTAAGGCCGTATG	56	37348	37367	226
413234	823	842	GTGTAGCCAGGTAAGGCCGT	50	37351	37370	227
413235	827	846	GCCAGTGTAGCCAGGTAAGG	9	37355	37374	228
413236	861	880	GTACTCCCTCAACACAGGCA	72	37389	37408	229
413237	864	883	CAGGTACTCCCTCAACACAG	52	37392	37411	230
413238	867	886	CATCAGGTACTCCCTCAACA	35	37395	37414	231
413239	870	889	AGACATCAGGTACTCCCTCA	35	37398	37417	232
413240	878	897	ATACCTCCAGACATCAGGTA	50	n/a	n/a	233
413241	881	900	CAGATACCTCCAGACATCAG	38	n/a	n/a	234
413242	887	906	ACAGGGCAGATACCTCCAGA	58	n/a	n/a	235
413243	910	929	AATAGTCTATGGTGTCCTCCG	63	38063	38082	236
413244	913	932	GCAAATAGTCTATGGTGCTCC	60	38066	38085	237
413245	916	935	AAAGCAAATAGTCTATGGTG	46	38069	38088	238
413246	919	938	TTGAAAGCAAATAGTCTATG	42	38072	38091	239
413247	922	941	TCTTTGAAAGCAAATAGTCT	40	38075	38094	240
413248	925	944	CATTCTTTGAAAGCAAATAG	15	38078	38097	241
413249	928	947	TCCCATCTTTGAAAGCAAA	31	38081	38100	242
413250	932	951	CCACTCCCATTCTTTGAAAG	34	38085	38104	243
413251	935	954	TTGCCACTCCCATTCTTTGA	39	38088	38107	244
217328	938	957	GCATTGCCACTCCCATTCTT	70	38091	38110	144
413252	976	995	TCAGAGACTCAGCCGCACCC	43	38129	38148	245
413253	987	1006	AGGCATGGAGCTCAGAGACT	69	38140	38159	246
413254	1002	1021	GACTGCATTCTTGCCAGGCA	60	38155	38174	247
413255	1005	1024	GGTGAAGTGCATTCTTGCCAG	25	38158	38177	248
413256	1012	1031	TCCGCAGGGTGACTGCATTC	48	38165	38184	249
369241	1019	1038	TTGCGGTTCCGCAGGGTGAC	70	38172	38191	222
413257	1022	1041	CCCTTGCGGTTCCGCAGGGT	36	38175	38194	250
413258	1025	1044	AAGCCCTTGCGGTTCCGCAG	67	38178	38197	251
413259	1028	1047	ACAAAGCCCTTGCGGTTCCG	35	38181	38200	252
413260	1034	1053	AGTTTCACAAAGCCCTTGCG	25	38187	38206	253

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
413261	1037	1056	GCCAGTTTCACAAAGCCCTT	34	38190	38209	254
413262	1040	1059	AGGGCCAGTTTCACAAAGCC	33	38193	38212	255
413263	1043	1062	CGCAGGGCCAGTTTCACAAA	31	38196	38215	256
413264	1088	1107	TCATTCTCTCCAAAGGAGTA	18	39135	39154	257
413265	1091	1110	ACTTCATTCTCTCCAAAGGA	45	39138	39157	258
413266	1095	1114	GTACACTTCATTCTCTCCAA	82	39142	39161	259
413267	1101	1120	CTGCTTGACACTTCATTCT	58	39148	39167	260
413268	1105	1124	TCACCTGCTTGACACTTCA	40	39152	39171	261
413269	1111	1130	CGAAGATCACCTGCTTGAC	63	39158	39177	262
413270	1114	1133	CCTCGAAGATCACCTGCTTG	53	39161	39180	263
413271	1117	1136	CCTCCTCGAAGATCACCTGC	49	39164	39183	264
413272	1120	1139	AGCCCTCCTCGAAGATCACC	39	39167	39186	265
413273	1123	1142	AGGAGCCCTCCTCGAAGATC	31	39170	39189	266
413274	1126	1145	CCCAGGAGCCCTCCTCGAAG	54	39173	39192	267
413275	1129	1148	GGCCCCAGGAGCCCTCCTCG	40	39176	39195	268
411877	1136	1155	ACCCATCGGCCCCAGGAGCC	59	39183	39202	223
413276	1157	1176	TATTTCTGGAATTCTTCTG	22	39204	39223	269
413277	1160	1179	ATGTATTTCTGGAATTCTT	45	39207	39226	270
413278	1171	1190	GGGCGAAACCAATGTATTT	24	39218	39237	271
413279	1208	1227	TCGGAGGAGAAGAGGCCTCG	60	39255	39274	272
413280	1211	1230	GTGTCGGAGGAGAAGAGGCC	52	39258	39277	273
413281	1215	1234	CCAGGTGTCGGAGGAGAAGA	53	39262	39281	274
413282	1222	1241	CCAGCCCCCAGGTGTCGGAG	50	39269	39288	275
413283	1250	1269	ACAGTGGTGATGGGCTTGGA	52	39297	39316	276
413284	1273	1292	GGATGGTGATGGGCTCTCCC	67	41244	41263	277
411879	1330	1349	CCATGTACATGGTGTGGTAC	52	41301	41320	224
413285	1334	1353	GCCTCCATGTACATGGTGTG	63	41305	41324	278
413286	1363	1382	TCTTGCTTGTCGAAGAGC	62	41334	41353	279
413287	1399	1418	CCTCCAGGACCTCAGTCTCC	66	41370	41389	280
413288	1403	1422	TTCACCTCCAGGACCTCAGT	46	41374	41393	281
413289	1407	1426	TCAGTTCACCTCCAGGACCT	46	41378	41397	282
413290	1412	1431	CTGGCTCAGTTCACCTCCAG	90	41383	41402	283
413291	1537	1556	TGTAATGGTTTAGCAAAATT	26	41508	41527	284
413292	1555	1574	TTAAAAAAGACCTAACATTG	0	41526	41545	285
413293	1559	1578	CTTCTTAAAAAAGACCTAAC	26	41530	41549	286
413294	1563	1582	TTTCTTCTTAAAAAAGACC	9	41534	41553	287
413295	1567	1586	ACTTTTCTTCTTAAAAAA	0	41538	41557	288
413296	1572	1591	TACTGACTTTTTCCTTCTTA	39	41543	41562	289
413297	1616	1635	CCACCACCTAGAACAGGGCA	55	41587	41606	290
413298	1653	1672	AGGTTAGCTGAGCCACCCAG	59	41624	41643	291
413299	1840	1859	GTCCTGCAGTTTCAGGACTA	54	41811	41830	292
413300	1844	1863	ACTGGTCCTGCAGTTTCAGG	55	41815	41834	293
413301	1860	1879	TCCCCTTGGCAGAGAACTG	47	41831	41850	294
413302	1864	1883	CTCCTCCCCTTGGCAGAGAA	43	41835	41854	295
413303	1868	1887	CCAACCTCCTCCCCTTGGCAG	28	41839	41858	296
413304	1872	1891	CTCTCCAACCTCCTCCCCTTG	25	41843	41862	297
413305	1875	1894	GTGCTCTCCAACCTCCTCCCC	34	41846	41865	298

Tabla 5

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
413347	n/a	n/a	AGCCTGCCACAGGGCCCTTT	37	10050	10069	339

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
5	413348	n/a	n/a	AGGACAGGGCAGACACACCT	44	10396	10415	340
	413349	n/a	n/a	GATTTGTACTTGAATCCAGG	34	10703	10722	341
	413350	n/a	n/a	ACACGCAGACCAGGACAGCT	46	10747	10766	342
10	413351	n/a	n/a	TTTGGATAGTCGATTTACCA	41	10943	10962	343
	413352	n/a	n/a	AAGATTCATAACTATATCTA	6	11045	11064	344
	413353	n/a	n/a	AAAAACATGACAGCCAGGGT	31	11558	11577	345
	413354	n/a	n/a	GACTTCCCTTCACAGAATCC	5	11983	12002	346
	413355	n/a	n/a	CAGGCAGGTGTCAGAGGGCT	21	12250	12269	347
15	413356	n/a	n/a	TAGCCTGGCTTTGATAACCC	42	12892	12911	348
	413357	n/a	n/a	CATAGGCCAGGAGGAAGAGT	35	13206	13225	349
	413358	n/a	n/a	TTGCTTAAACAGATAAGCAC	17	13541	13560	350
	413359	n/a	n/a	AATGTCACAAGTTCACAAAC	4	14428	14447	351
	413360	n/a	n/a	CTGACCTCAGGGTGATCAAG	31	14721	14740	352
20	413361	n/a	n/a	CCAAGCAGGAGCTGGACAGA	19	15143	15162	353
	413362	n/a	n/a	TCATTTTCATAGATGAGGAGA	34	15215	15234	354
	413363	n/a	n/a	AGGAGTTTGTGTTCCCAT	39	15320	15339	355
	413364	n/a	n/a	GGCAGGGCTTAGAATGGCTA	48	15359	15378	356
	413365	n/a	n/a	ACCATTTTCACAAGGAGAAG	30	15572	15591	357
25	413366	n/a	n/a	TTCAAAAAGTAGCTACTGCA	47	15738	15757	358
	413367	n/a	n/a	TCCAGGACCCTGGACATGAT	50	15813	15832	359
	413368	n/a	n/a	AGAGCCAGCACACAGCTATG	20	16251	16270	360
	413369	n/a	n/a	AGTCTAGTTGGAAAAGTAGA	16	16545	16564	361
	413370	n/a	n/a	AGATGCCACTTCATCAAGGC	24	17722	17741	362
30	413371	n/a	n/a	GAAGTCAGGCCAAGTGCCAA	26	17744	17763	363
	413372	n/a	n/a	TGATTCTTACCTGCAATGAG	22	18221	18240	364
	413373	n/a	n/a	CCAAGTAAGCCTCGGTGTCC	32	18329	18348	365
	413374	n/a	n/a	TGAGTAGTCAAAGGTGGCTT	30	19019	19038	366
35	413375	n/a	n/a	ATGCCTGAGGGCAGCAGTGT	45	19907	19926	367
	413376	n/a	n/a	TGACCAGGAAGGCCACACCT	15	19967	19986	368
	413377	n/a	n/a	GGCTTCACCGTCCCACAGCA	39	20409	20428	369
	413378	n/a	n/a	CAGGACTTGGTACCTGATTC	35	20883	20902	370
	413379	n/a	n/a	TGGCTGGGAGGAGTCCAGCA	10	21131	21150	371
40	413380	n/a	n/a	GGGTCAAGGTCACTCAGCCA	33	21660	21679	372
	413381	n/a	n/a	TATTTGAAGATAAAGTCAGA	0	22021	22040	373
	413382	n/a	n/a	GGGATGATAAACAAGTCAAGT	37	22093	22112	374
	217328	938	957	GCATTGCCACTCCCATTCTT	59	38091	38110	144
45	413306	1992	2011	CTGGAGGCCAGTCCAGGCTC	23	41963	41982	299
	413307	1995	2014	ATCCTGGAGGCCAGTCCAGG	18	41966	41985	300
	413308	2006	2025	CCCCATCCTCATCCTGGAG	7	41977	41996	301
	413309	2010	2029	GCCACCCCCATCCTCATCCT	0	41981	42000	302
	413310	2014	2033	CATTGCCACCCCCATCCTCA	9	41985	42004	303
50	413311	2040	2059	GGGCAGTCCTTCCCCTGCA	37	42011	42030	304
	413312	2081	2100	TAGTTCATGGTGGCGGCATC	35	42052	42071	305
	413313	2087	2106	TCCACCTAGCTCATGGTGGC	21	42058	42077	306
	413314	2091	2110	TTACTCCACCTAGCTCATGG	6	42062	42081	307
	413315	2099	2118	AAAACCAGTTACTCCACCTA	0	42070	42089	308
55	413316	2102	2121	AGAAAAACCAGTTACTCCAC	4	42073	42092	309
	413317	2113	2132	TCAGCCACCCAAGAAAAACC	0	42084	42103	310
	413318	2120	2139	CATGTCATCAGCCACCCAAG	16	42091	42110	311
	413319	2128	2147	GCTGCATCCATGTCATCAGC	43	42099	42118	154
	413320	2131	2150	TGTGCTGCATCCATGTCATC	36	42102	42121	312
60	413321	2136	2155	GAGTCTGTGCTGCATCCATG	48	42107	42126	313
	413322	2143	2162	CAAGGCTGAGTCTGTGCTGC	24	42114	42133	314
	413323	2146	2165	GGCCAAGGCTGAGTCTGTGC	17	42117	42136	315
	413324	2149	2168	CCAGGCCAAGGCTGAGTCTG	27	42120	42139	316
	413325	2182	2201	AAGGTAACTGAGGCCACCA	37	42153	42172	317
65	413326	2185	2204	GGGAAGGTAACTGAGGCCA	32	42156	42175	318

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
413327	2236	2255	AGGCCCTTCTGAAGAGGGA	43	42207	42226	319
413328	2239	2258	GCCAGGCCCTTCTGAAGAG	36	42210	42229	320
413329	2242	2261	AAGGCCAGGCCCTTCTGAA	32	42213	42232	321
413330	2246	2265	TCAGAAGGCCAGGCCCTTC	20	42217	42236	322
413331	2252	2271	TGCTGCTCAGAAGGCCAGGC	42	42223	42242	323
413332	2257	2276	TAATCTGCTGCTCAGAAGGC	36	42228	42247	324
413333	2265	2284	TTTGGAACTAATCTGCTGCT	50	42236	42255	325
413334	2274	2293	GCCACCTGCTTTGGAATAA	41	42245	42264	326
413335	2301	2320	ACAGAAAAGTGAGGCTTGGG	40	42272	42291	327
413336	2304	2323	GGCACAGAAAAGTGAGGCTT	32	42275	42294	328
413337	2307	2326	GAAGGCACAGAAAAGTGAGG	11	42278	42297	329
413338	2310	2329	CAGGAAGGCACAGAAAAGTG	28	42281	42300	330
413339	2313	2332	CCTCAGGAAGGCACAGAAAA	40	42284	42303	331
413340	2317	2336	ACCCCTCAGGAAGGCACAG	25	42288	42307	332
413341	2323	2342	GGCCCAACCCCTCAGGAAG	19	42294	42313	333
413342	2373	2392	TCTCATCAAGAGATAACAGA	6	42344	42363	334
413343	2376	2395	TGATCTCATCAAGAGATAAC	17	42347	42366	335
413344	2399	2418	TACAAAAGTCTGACATGGTG	40	42370	42389	336
413345	2402	2421	ATATACAAAAGTCTGACATG	21	42373	42392	337
413346	2406	2425	AGGCATATACAAAAGTCTGA	38	42377	42396	338

Tabla 6

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
413383	22161	22180	ACCCAGAGATGGTGATAAGG	53	375
413384	22521	22540	AAGTGAACCCTCACTTCCCA	35	376
413385	22840	22859	ACATATCCCCAACTGAAACA	21	377
413386	22849	22868	TCACTGATGACATATCCCCA	52	378
413387	22862	22881	GAGTATAGAAATTTCACTGA	44	379
413388	22877	22896	TGCAGCTTGGAGGAGGAGTA	36	380
413389	23153	23172	GCATTTTAAACAAGATCCCCA	34	381
413390	23167	23186	CTGAATCAAAATCTGCATTT	28	382
413391	23182	23201	TCCAGACTGGATTTACTGAA	60	383
413392	23550	23569	TTATCCTTGAGGGTCTCATA	45	384
413393	23560	23579	CATCACATGCTTATCCTTGA	41	385
413394	23669	23688	TTCCCCAGAGCAGCTCTGAG	27	386
413395	23726	23745	GCGGCAGAGCCAGGACTGAA	35	387
413396	23812	23831	GTCATCCAGTATAGCCTAAT	44	388
413397	23956	23975	TAAAGAGGCTGGGCCATAGA	21	389
413398	24122	24141	TCAAACCTAGGTTCACTT	47	390
413399	24204	24223	AGGAAGGAAATGCTAGGCCT	64	391
413400	24642	24661	ACAGGAAGCCTGGTGACTGC	54	392
413401	24790	24809	CAGGCAGCCTGAAGGACACT	49	393
413402	25074	25093	AGGACAGAGGTTCAACATCC	53	394
413403	25234	25253	AGACCACATGAAGTATCTAA	50	395
413404	25376	25395	GCTATAGAATCAGACAGACC	46	396
413405	25488	25507	CCTACAGCAGAGGGAAGATG	13	397
413406	25493	25512	CAGTGCCTACAGCAGAGGGA	0	398
413407	25504	25523	GATGCTGGATCCAGTGCCTA	53	399
413408	25953	25972	GTGGGAAAGGCACAGGCTTT	53	400
413409	26393	26412	GATGGCAACCTAAGGAGTGA	37	401
413410	26893	26912	GTTCTTGGGCCTAAAGGTGA	34	402
413411	27564	27583	ATTAGCAGTAGCTCAGGAGA	48	403

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	413412	27677	27696	CTGGTCCAGGGAGAGACCAA	25	404
	413413	27711	27730	AGAGGGTTCATGGCACAAA	67	405
	413414	28186	28205	AATTCCTTACAGGGTATTG	46	406
	413415	28461	28480	TCATGAGAAGCTTAGAAGGC	58	407
10	413416	28524	28543	CAACAGGCTCTGGTTCCATG	56	408
	413417	28920	28939	CAGGCCCTGCTTAGAGG	48	409
	413418	29446	29465	AAATGGTAGCCCCTTGTTGC	32	410
	413419	29503	29522	TTTCCCATGGGAGAAGATAA	55	411
	413420	30361	30380	AGCGCAGAGCCCATCAGCCT	48	412
15	413421	30620	30639	CAGGGTGACTTTGCCCCATT	43	413
	413422	30974	30993	TGGCACTAAGCTAGGCACAC	62	414
	413423	31184	31203	AGGGAGGCCTTGCACTTACC	13	415
	413424	31240	31259	TGAGGCCCTTCAGCTTGTGC	49	416
20	413425	31370	31389	AAACCCTCGACTGAGTGTGA	37	417
	413426	31531	31550	CCTTCAGGGAATAAAATAC	3	418
	413427	31534	31553	CCACCTTCAGGGAATAAAA	22	419
	413428	31537	31556	CTGCCACCTTCAGGGAATA	27	420
	413429	31620	31639	AACACTCACAGCACTTTACC	4	421
25	413430	31769	31788	TGGATACTCAGAAGAGCAGT	37	422
	413431	31935	31954	CAGAGTTATCCTCAATTCAC	34	423
	413432	32145	32164	ACACCAGGATCTCAGTCACT	42	424
	413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	70	425
	413434	32528	32547	GAAACAGGCAGTAGGAAATC	23	426
30	413435	32644	32663	ATGGAGTGACAGGGCAGGAA	59	427
	413436	32939	32958	AGGCCACAGTGGCAACAGAG	54	428
	413437	33067	33086	GTTCTTTTGAAGGGTGGAG	52	429
	413438	33164	33183	GGAGCCCTCACAGGGCCAGG	38	430
	413439	33364	33383	GGACAGGAGGGTCACACACA	45	431
35	413440	33671	33690	AGATGGACAGGTGATTCTAA	50	432
	413441	33739	33758	TTAAGCTTTGTGACCTTGGG	67	433
	413442	34101	34120	GGGAAGGATACCGCCAATGA	57	434
	413443	34311	34330	CAGTGGGCCCCAGGTGGCTC	46	435
	413444	34642	34661	GGTGGGAACTTGGAACTT	37	436
40	413445	35355	35374	ACAATTCTGGATAACAAGG	41	437
	413446	35362	35381	TAGAAATACAATTCCTGGAT	71	438
	413447	35568	35587	TGTCCTTATCAAAATCCCTC	38	439
	413448	36267	36286	GCTGAGAGAGACAATGAGTA	54	440
45	413449	36858	36877	GATTATTCTAAAACTCAAAT	0	441
	413450	37202	37221	ACCAGCTGCAAGGATGACCT	49	442
	413451	37457	37476	GAGGCTCAGGCCTTGACAAC	12	443
	413452	37604	37623	TGTTATCCGAGTTGAATTCT	45	444
	413453	37818	37837	GTTTTGGGAACATCATGCATT	50	445
50	413454	37837	37856	CAGCTAATGATACAAGGTTG	55	446
	413455	37880	37899	GCTATTCATTTTCTGAGCC	47	447
	217328	38091	38110	GCATTGCCACTCCCATTCTT	67	144
	413456	39033	39052	AGAGGCCCTGGACACTGGCC	32	448
	413457	39040	39059	TCAGCCTAGAGGCCCTGGAC	26	449
55	413458	39300	39319	CCAACAGTGGTGATGGGCTT	60	450
	413459	39305	39324	GCTTACCAACAGTGGTGATG	21	451

Ejemplo 2: Inhibición antisentido de diacilglicerol aciltransferasa 2 humana en células HepG2 por Gapmers MOE

Se diseñaron oligonucleótidos antisentido dirigidos a un ácido nucleico de diacilglicerol aciltransferasa 2 (DGAT2) y se probaron sus efectos sobre el ARNm de DGAT2 in vitro. Los oligonucleótidos antisentido se probaron en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran a continuación. Se transfectaron células HepG2 cultivadas a una densidad de 10.000 células por pocillo usando reactivo Lipofectin con oligonucleótido antisentido 120 nM. Después

de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB (secuencia directa AACTGGCCCTGCGTCATG, designada en la presente como SEQ ID NO: 7; secuencia inversa CTTGTACACTTCATTCTCTCCAAAGG, designada en la presente como SEQ ID NO: 8; secuencia de sonda CTGACCTGGTTCCC, designada en la presente como SEQ ID NO: 9) para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas.

En este ensayo también se incluyeron oligonucleótidos ISIS de una solicitud publicada anteriormente, la WO 2005/019418. Estos oligonucleótidos ISIS son ISIS 217316, ISIS 217317, ISIS 217328, ISIS 217329, ISIS 334177, ISIS 334178, ISIS 366730, ISIS 366731 e ISIS 369255. Como se muestra en las Tablas siguientes, varios oligonucleótidos antisentido recientemente diseñados demostraron una potencia similar o mayor que cualquiera de estos oligonucleótidos de referencia.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos recientemente diseñados en las tablas siguientes se diseñaron como gapmers 5-10-5 MOE, 3-14-3 MOE o 2-13-5 MOE. Los gapmers 5-10-5 MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, en donde el segmento de hueco central consiste de diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada uno. Los gapmers 3-14-3 MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, en donde el segmento de hueco central consiste de catorce 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden tres nucleósidos cada uno. Los gapmers 2-13-5 MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, en donde el segmento central consiste de trece 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden dos y tres nucleósidos respectivamente. Cada nucleósido en el segmento de ala 5' y cada nucleósido en el segmento de ala 3' tiene una modificación 2'-MOE. Los enlaces internucleosídicos a lo largo de cada gapmer son enlaces fosforotioato (P=S). Todos los residuos de citosina en cada gapmer son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más 5' al que se dirige el gapmer en la secuencia del gen humano. El "sitio de parada" indica el nucleósido más 3' al que se dirige el gapmer en la secuencia del gen humano. Cada gapmer enumerado en las Tablas siguientes se dirige al ARNm de DGAT2 humano, designado en la presente como SEQ ID NO: 1 (RefSeq Nº NM_032564.3) o la secuencia genómica de DGAT2 humana, designada en la presente como SEQ ID NO: 2 (RefSeq Nº NT_033927.5 truncado de los nucleótidos 5669186 a 5712008). 'n/a' indica que el oligonucleótido antisentido no se dirige a esa secuencia génica particular con un 100% de complementariedad.

Tabla 8

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Motivo	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
423460	n/a	n/a	5-10-5	TGGACAAGTCCTGCCCATCT	72	32428	32447	464
423520	n/a	n/a	3-14-3	TGGACAAGTCCTGCCCATCT	69	32428	32447	464
423598	n/a	n/a	2-13-5	TGGACAAGTCCTGCCCATCT	51	32428	32447	464
423461	n/a	n/a	5-10-5	CTGGACAAGTCCTGCCCATC	77	32429	32448	465
423521	n/a	n/a	3-14-3	CTGGACAAGTCCTGCCCATC	67	32429	32448	465
423599	n/a	n/a	2-13-5	CTGGACAAGTCCTGCCCATC	58	32429	32448	465
423462	n/a	n/a	5-10-5	CCTGGACAAGTCCTGCCCAT	73	32430	32449	466
423522	n/a	n/a	3-14-3	CCTGGACAAGTCCTGCCCAT	70	32430	32449	466
423600	n/a	n/a	2-13-5	CCTGGACAAGTCCTGCCCAT	59	32430	32449	466
413433	n/a	n/a	5-10-5	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	86	32431	32450	425
423523	n/a	n/a	3-14-3	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	84	32431	32450	425
423601	n/a	n/a	2-13-5	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	78	32431	32450	425
423463	n/a	n/a	5-10-5	AGCCTGGACAAGTCCTGCCC	79	32432	32451	467
423524	n/a	n/a	3-14-3	AGCCTGGACAAGTCCTGCCC	82	32432	32451	467
423602	n/a	n/a	2-13-5	AGCCTGGACAAGTCCTGCCC	75	32432	32451	467
423464	n/a	n/a	5-10-5	CAGCCTGGACAAGTCCTGCC	84	32433	32452	468
423525	n/a	n/a	3-14-3	CAGCCTGGACAAGTCCTGCC	72	32433	32452	468
423603	n/a	n/a	2-13-5	CAGCCTGGACAAGTCCTGCC	72	32433	32452	468
423465	n/a	n/a	5-10-5	GCAGCCTGGACAAGTCCTGC	70	32434	32453	469
423526	n/a	n/a	3-14-3	GCAGCCTGGACAAGTCCTGC	83	32434	32453	469
423604	n/a	n/a	2-13-5	GCAGCCTGGACAAGTCCTGC	77	32434	32453	469
423466	n/a	n/a	5-10-5	TGCAGCCTGGACAAGTCCTG	67	32435	32454	470
423527	n/a	n/a	3-14-3	TGCAGCCTGGACAAGTCCTG	77	32435	32454	470

ES 2 917 181 T3

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Motivo	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
5	413191	467	486	5-10-5	CACTGGAGCACTGAGATGAC	48	25593	25612	181
	423502	467	486	3-14-3	CACTGGAGCACTGAGATGAC	55	25593	25612	181
10	423580	467	486	2-13-5	CACTGGAGCACTGAGATGAC	61	25593	25612	181
	423449	468	487	5-10-5	CCACTGGAGCACTGAGATGA	71	25594	25613	452
	423503	468	487	3-14-3	CCACTGGAGCACTGAGATGA	62	25594	25613	452
	423581	468	487	2-13-5	CCACTGGAGCACTGAGATGA	54	25594	25613	452
15	423450	469	488	5-10-5	CCCACTGGAGCACTGAGATG	78	25595	25614	453
	423504	469	488	3-14-3	CCCACTGGAGCACTGAGATG	75	25595	25614	453
	423582	469	488	2-13-5	CCCACTGGAGCACTGAGATG	70	25595	25614	453
	334178	470	489	5-10-5	ACCACTGGAGCACTGAGAT	72	25596	25615	454
	423505	470	489	3-14-3	ACCACTGGAGCACTGAGAT	59	25596	25615	454
20	423583	470	489	2-13-5	ACCACTGGAGCACTGAGAT	52	25596	25615	454
	423451	471	490	5-10-5	GACCACTGGAGCACTGAGA	69	25597	25616	455
	423506	471	490	3-14-3	GACCACTGGAGCACTGAGA	56	25597	25616	455
	423584	471	490	2-13-5	GACCACTGGAGCACTGAGA	70	25597	25616	455
	423452	472	491	5-10-5	GGACCACTGGAGCACTGAG	84	25598	25617	456
25	423507	472	491	3-14-3	GGACCACTGGAGCACTGAG	82	25598	25617	456
	423585	472	491	2-13-5	GGACCACTGGAGCACTGAG	86	25598	25617	456
	413192	473	492	5-10-5	AGGACCACTGGAGCACTGA	70	25599	25618	182
	423508	473	492	3-14-3	AGGACCACTGGAGCACTGA	82	25599	25618	182
	423586	473	492	2-13-5	AGGACCACTGGAGCACTGA	75	25599	25618	182
30	423453	474	493	5-10-5	CAGGACCACTGGAGCACTG	80	25600	25619	457
	423509	474	493	3-14-3	CAGGACCACTGGAGCACTG	71	25600	25619	457
	423587	474	493	2-13-5	CAGGACCACTGGAGCACTG	78	25600	25619	457
	423454	475	494	5-10-5	ACAGGACCACTGGAGCACT	79	25601	25620	458
	423510	475	494	3-14-3	ACAGGACCACTGGAGCACT	61	25601	25620	458
35	423588	475	494	2-13-5	ACAGGACCACTGGAGCACT	68	25601	25620	458
	413193	476	495	5-10-5	GACAGGACCACTGGAGCAC	69	25602	25621	183
	423511	476	495	3-14-3	GACAGGACCACTGGAGCAC	58	25602	25621	183
	423589	476	495	2-13-5	GACAGGACCACTGGAGCAC	73	25602	25621	183
40	413212	625	644	5-10-5	TTCGGACCACTGTGACCTC	75	31557	31576	202
	423512	625	644	3-14-3	TTCGGACCACTGTGACCTC	64	31557	31576	202
	423590	625	644	2-13-5	TTCGGACCACTGTGACCTC	71	31557	31576	202
	423455	626	645	5-10-5	TTTCGGACCACTGTGACCT	65	31558	31577	459
	423513	626	645	3-14-3	TTTCGGACCACTGTGACCT	61	31558	31577	459
45	423591	626	645	2-13-5	TTTCGGACCACTGTGACCT	68	31558	31577	459
	423456	627	646	5-10-5	GTTTCGGACCACTGTGACC	65	31559	31578	460
	423514	627	646	3-14-3	GTTTCGGACCACTGTGACC	71	31559	31578	460
	423592	627	646	2-13-5	GTTTCGGACCACTGTGACC	70	31559	31578	460
	423457	628	647	5-10-5	AGTTTCGGACCACTGTGAC	63	31560	31579	461
50	423515	628	647	3-14-3	AGTTTCGGACCACTGTGAC	60	31560	31579	461
	423593	628	647	2-13-5	AGTTTCGGACCACTGTGAC	64	31560	31579	461
	413213	629	648	5-10-5	CAGTTTCGGACCACTGTGA	74	31561	31580	203
	423516	629	648	3-14-3	CAGTTTCGGACCACTGTGA	58	31561	31580	203
	423594	629	648	2-13-5	CAGTTTCGGACCACTGTGA	77	31561	31580	203
55	423458	630	649	5-10-5	CCAGTTTCGGACCACTGTG	83	31562	31581	462
	423517	630	649	3-14-3	CCAGTTTCGGACCACTGTG	82	31562	31581	462
	423595	630	649	2-13-5	CCAGTTTCGGACCACTGTG	80	31562	31581	462
	423459	631	650	5-10-5	CCCAGTTTCGGACCACTGT	85	31563	31582	463
	423518	631	650	3-14-3	CCCAGTTTCGGACCACTGT	76	31563	31582	463
60	423596	631	650	2-13-5	CCCAGTTTCGGACCACTGT	70	31563	31582	463
	413214	632	651	5-10-5	GCCCAGTTTCGGACCACTG	89	31564	31583	204
	423519	632	651	3-14-3	GCCCAGTTTCGGACCACTG	81	31564	31583	204
	423597	632	651	2-13-5	GCCCAGTTTCGGACCACTG	82	31564	31583	204
65	217328	938	957	5-10-5	GCATTGCCACTCCATTCTT	82	38091	38110	144

Tabla 9

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Motivo	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
5	334177	275	294	5-10-5	AGGACCCCGGAGTAGGCGGC	76	9896	9915	145
	423528	275	294	3-14-3	AGGACCCCGGAGTAGGCGGC	76	9896	9915	145
10	423606	275	294	2-13-5	AGGACCCCGGAGTAGGCGGC	81	9896	9915	145
	423467	276	295	5-10-5	CAGGACCCCGGAGTAGGCGG	75	9897	9916	471
	423529	276	295	3-14-3	CAGGACCCCGGAGTAGGCGG	53	9897	9916	471
	423607	276	295	2-13-5	CAGGACCCCGGAGTAGGCGG	76	9897	9916	471
15	423468	277	296	5-10-5	GCAGGACCCCGGAGTAGGCG	58	9898	9917	472
	423530	277	296	3-14-3	GCAGGACCCCGGAGTAGGCG	70	9898	9917	472
	423608	277	296	2-13-5	GCAGGACCCCGGAGTAGGCG	68	9898	9917	472
	381726	278	297	5-10-5	CGCAGGACCCCGGAGTAGGC	70	9899	9918	38
	423531	278	297	3-14-3	CGCAGGACCCCGGAGTAGGC	65	9899	9918	38
20	423609	278	297	2-13-5	CGCAGGACCCCGGAGTAGGC	71	9899	9918	38
	423469	279	298	5-10-5	GCGCAGGACCCCGGAGTAGG	79	9900	9919	473
	423532	279	298	3-14-3	GCGCAGGACCCCGGAGTAGG	71	9900	9919	473
	423610	279	298	2-13-5	GCGCAGGACCCCGGAGTAGG	72	9900	9919	473
25	423470	280	299	5-10-5	CGCGCAGGACCCCGGAGTAG	74	9901	9920	474
	423533	280	299	3-14-3	CGCGCAGGACCCCGGAGTAG	69	9901	9920	474
	423611	280	299	2-13-5	CGCGCAGGACCCCGGAGTAG	67	9901	9920	474
	423471	281	300	5-10-5	CCGCGCAGGACCCCGGAGTA	75	9902	9921	475
	423534	281	300	3-14-3	CCGCGCAGGACCCCGGAGTA	71	9902	9921	475
30	411873	686	705	5-10-5	TTGTGTGTCTTCACCAGCTG	73	37214	37233	46
	423542	686	705	3-14-3	TTGTGTGTCTTCACCAGCTG	60	37214	37233	46
	423620	686	705	2-13-5	TTGTGTGTCTTCACCAGCTG	71	37214	37233	46
	411898	687	706	5-10-5	GTTGTGTGTCTTCACCAGCT	68	37215	37234	61
	423543	687	706	3-14-3	GTTGTGTGTCTTCACCAGCT	56	37215	37234	61
35	423621	687	706	2-13-5	GTTGTGTGTCTTCACCAGCT	65	37215	37234	61
	217316	688	707	5-10-5	GGTTGTGTGTCTTCACCAGC	70	37216	37235	20
	423544	688	707	3-14-3	GGTTGTGTGTCTTCACCAGC	70	37216	37235	20
	423622	688	707	2-13-5	GGTTGTGTGTCTTCACCAGC	68	37216	37235	20
40	381727	689	708	5-10-5	AGGTTGTGTGTCTTCACCAG	74	37217	37236	39
	423545	689	708	3-14-3	AGGTTGTGTGTCTTCACCAG	61	37217	37236	39
	423623	689	708	2-13-5	AGGTTGTGTGTCTTCACCAG	61	37217	37236	39
	411899	690	709	5-10-5	CAGGTTGTGTGTCTTCACCA	76	37218	37237	62
	423546	690	709	3-14-3	CAGGTTGTGTGTCTTCACCA	68	37218	37237	62
	423624	690	709	2-13-5	CAGGTTGTGTGTCTTCACCA	62	37218	37237	62
45	411874	691	710	5-10-5	GCAGGTTGTGTGTCTTCACC	73	37219	37238	47
	423547	691	710	3-14-3	GCAGGTTGTGTGTCTTCACC	69	37219	37238	47
	423625	691	710	2-13-5	GCAGGTTGTGTGTCTTCACC	56	37219	37238	47
	411900	692	711	5-10-5	AGCAGGTTGTGTGTCTTCAC	77	37220	37239	63
50	423548	692	711	3-14-3	AGCAGGTTGTGTGTCTTCAC	63	37220	37239	63
	423626	692	711	2-13-5	AGCAGGTTGTGTGTCTTCAC	44	37220	37239	63
	217317	693	712	5-10-5	CAGCAGGTTGTGTGTCTTCA	75	37221	37240	21
	423549	693	712	3-14-3	CAGCAGGTTGTGTGTCTTCA	47	37221	37240	21
	423627	693	712	2-13-5	CAGCAGGTTGTGTGTCTTCA	57	37221	37240	21
55	381728	694	713	5-10-5	TCAGCAGGTTGTGTGTCTTC	56	37222	37241	40
	423550	694	713	3-14-3	TCAGCAGGTTGTGTGTCTTC	54	37222	37241	40
	423628	694	713	2-13-5	TCAGCAGGTTGTGTGTCTTC	57	37222	37241	40
	411901	695	714	5-10-5	GTCAGCAGGTTGTGTGTCTT	59	37223	37242	64
	423551	695	714	3-14-3	GTCAGCAGGTTGTGTGTCTT	61	37223	37242	64
60	423629	695	714	2-13-5	GTCAGCAGGTTGTGTGTCTT	58	37223	37242	64
	411875	696	715	5-10-5	GGTCAGCAGGTTGTGTGTCT	62	37224	37243	48
	423552	696	715	3-14-3	GGTCAGCAGGTTGTGTGTCT	57	37224	37243	48
	423630	696	715	2-13-5	GGTCAGCAGGTTGTGTGTCT	45	37224	37243	48
	411902	697	716	5-10-5	TGGTCAGCAGGTTGTGTGTC	43	37225	37244	65
65	423553	697	716	3-14-3	TGGTCAGCAGGTTGTGTGTC	57	37225	37244	65

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Motivo	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
5	423631	697	716	2-13-5	TGGTCAGCAGGTTGTGTGTC	57	37225	37244	65
	413231	814	833	5-10-5	GGTAAGGCCCGTATGCCTGGG	71	37342	37361	221
10	423535	814	833	3-14-3	GGTAAGGCCCGTATGCCTGGG	51	37342	37361	221
	423613	814	833	2-13-5	GGTAAGGCCCGTATGCCTGGG	53	37342	37361	221
	423472	815	834	5-10-5	AGGTAAGGCCCGTATGCCTGG	72	37343	37362	476
	423536	815	834	3-14-3	AGGTAAGGCCCGTATGCCTGG	67	37343	37362	476
15	423614	815	834	2-13-5	AGGTAAGGCCCGTATGCCTGG	63	37343	37362	476
	423473	816	835	5-10-5	CAGGTAAGGCCCGTATGCCTG	63	37344	37363	477
	423537	816	835	3-14-3	CAGGTAAGGCCCGTATGCCTG	72	37344	37363	477
	423615	816	835	2-13-5	CAGGTAAGGCCCGTATGCCTG	59	37344	37363	477
	413232	817	836	5-10-5	CCAGGTAAGGCCCGTATGCCT	76	37345	37364	225
20	423538	817	836	3-14-3	CCAGGTAAGGCCCGTATGCCT	71	37345	37364	225
	423616	817	836	2-13-5	CCAGGTAAGGCCCGTATGCCT	64	37345	37364	225
	423474	818	837	5-10-5	GCCAGGTAAGGCCCGTATGCC	68	37346	37365	478
	423539	818	837	3-14-3	GCCAGGTAAGGCCCGTATGCC	61	37346	37365	478
	423617	818	837	2-13-5	GCCAGGTAAGGCCCGTATGCC	66	37346	37365	478
25	423475	819	838	5-10-5	AGCCAGGTAAGGCCCGTATGC	70	37347	37366	479
	423540	819	838	3-14-3	AGCCAGGTAAGGCCCGTATGC	51	37347	37366	479
	423618	819	838	2-13-5	AGCCAGGTAAGGCCCGTATGC	67	37347	37366	479
	413233	820	839	5-10-5	TAGCCAGGTAAGGCCCGTATG	60	37348	37367	226
	423541	820	839	3-14-3	TAGCCAGGTAAGGCCCGTATG	49	37348	37367	226
30	423619	820	839	2-13-5	TAGCCAGGTAAGGCCCGTATG	51	37348	37367	226
	217328	938	957	5-10-5	GCATTGCCACTCCCATTCTT	82	38091	38110	144

Tabla 10

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Motivo	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
35	413251	935	954	5-10-5	TTGCCACTCCCATTCTTTGA	57	38088	38107	244
40	423476	935	954	3-14-3	TTGCCACTCCCATTCTTTGA	59	38088	38107	244
	423554	935	954	2-13-5	TTGCCACTCCCATTCTTTGA	57	38088	38107	244
	423435	936	955	5-10-5	ATTGCCACTCCCATTCTTTG	35	38089	38108	480
	423477	936	955	3-14-3	ATTGCCACTCCCATTCTTTG	40	38089	38108	480
45	423555	936	955	2-13-5	ATTGCCACTCCCATTCTTTG	53	38089	38108	480
	423436	937	956	5-10-5	CATTGCCACTCCCATTCTTT	44	38090	38109	481
	423478	937	956	3-14-3	CATTGCCACTCCCATTCTTT	46	38090	38109	481
	423556	937	956	2-13-5	CATTGCCACTCCCATTCTTT	40	38090	38109	481
50	217328	938	957	5-10-5	GCATTGCCACTCCCATTCTT	85	38091	38110	144
	423479	938	957	3-14-3	GCATTGCCACTCCCATTCTT	85	38091	38110	144
	423557	938	957	2-13-5	GCATTGCCACTCCCATTCTT	61	38091	38110	144
	380133	939	958	5-10-5	AGCATTGCCACTCCCATTCT	74	38092	38111	482
	423480	939	958	3-14-3	AGCATTGCCACTCCCATTCT	67	38092	38111	482
	423558	939	958	2-13-5	AGCATTGCCACTCCCATTCT	50	38092	38111	482
55	423437	940	959	5-10-5	TAGCATTGCCACTCCCATTTC	71	38093	38112	483
	423481	940	959	3-14-3	TAGCATTGCCACTCCCATTTC	68	38093	38112	483
	423559	940	959	2-13-5	TAGCATTGCCACTCCCATTTC	60	38093	38112	483
	423438	941	960	5-10-5	ATAGCATTGCCACTCCCATT	57	38094	38113	484
	423482	941	960	3-14-3	ATAGCATTGCCACTCCCATT	71	38094	38113	484
60	423560	941	960	2-13-5	ATAGCATTGCCACTCCCATT	57	38094	38113	484
	423439	942	961	5-10-5	GATAGCATTGCCACTCCCATT	66	38095	38114	485
	423483	942	961	3-14-3	GATAGCATTGCCACTCCCATT	75	38095	38114	485
	423561	942	961	2-13-5	GATAGCATTGCCACTCCCATT	62	38095	38114	485
65	217329	943	962	5-10-5	TGATAGCATTGCCACTCCCA	64	38096	38115	486

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Motivo	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
5	423484	943	962	3-14-3	TGATAGCATTGCCACTCCCA	66	38096	38115	486
	423562	943	962	2-13-5	TGATAGCATTGCCACTCCCA	69	38096	38115	486
	413252	976	995	5-10-5	TCAGAGACTCAGCCGCACCC	55	38129	38148	245
10	423485	976	995	3-14-3	TCAGAGACTCAGCCGCACCC	41	38129	38148	245
	423563	976	995	2-13-5	TCAGAGACTCAGCCGCACCC	56	38129	38148	245
	423440	977	996	5-10-5	CTCAGAGACTCAGCCGCACC	80	38130	38149	487
	423486	977	996	3-14-3	CTCAGAGACTCAGCCGCACC	70	38130	38149	487
	423564	977	996	2-13-5	CTCAGAGACTCAGCCGCACC	43	38130	38149	487
15	423441	978	997	5-10-5	GCTCAGAGACTCAGCCGCAC	86	38131	38150	488
	423487	978	997	3-14-3	GCTCAGAGACTCAGCCGCAC	69	38131	38150	488
	423565	978	997	2-13-5	GCTCAGAGACTCAGCCGCAC	82	38131	38150	488
	366730	979	998	5-10-5	AGCTCAGAGACTCAGCCGCA	85	38132	38151	150
20	423488	979	998	3-14-3	AGCTCAGAGACTCAGCCGCA	77	38132	38151	150
	423566	979	998	2-13-5	AGCTCAGAGACTCAGCCGCA	86	38132	38151	150
	423442	980	999	5-10-5	GAGCTCAGAGACTCAGCCGC	81	38133	38152	489
	423489	980	999	3-14-3	GAGCTCAGAGACTCAGCCGC	89	38133	38152	489
	423567	980	999	2-13-5	GAGCTCAGAGACTCAGCCGC	89	38133	38152	489
25	423443	981	1000	5-10-5	GGAGCTCAGAGACTCAGCCG	73	38134	38153	490
	423490	981	1000	3-14-3	GGAGCTCAGAGACTCAGCCG	81	38134	38153	490
	423568	981	1000	2-13-5	GGAGCTCAGAGACTCAGCCG	65	38134	38153	490
	423444	982	1001	5-10-5	TGGAGCTCAGAGACTCAGCC	77	38135	38154	153
	423491	982	1001	3-14-3	TGGAGCTCAGAGACTCAGCC	76	38135	38154	153
30	423569	982	1001	2-13-5	TGGAGCTCAGAGACTCAGCC	82	38135	38154	153
	423445	983	1002	5-10-5	ATGGAGCTCAGAGACTCAGC	78	38136	38155	491
	423492	983	1002	3-14-3	ATGGAGCTCAGAGACTCAGC	71	38136	38155	491
	423570	983	1002	2-13-5	ATGGAGCTCAGAGACTCAGC	73	38136	38155	491
35	366731	984	1003	5-10-5	CATGGAGCTCAGAGACTCAG	65	38137	38156	492
	423493	984	1003	3-14-3	CATGGAGCTCAGAGACTCAG	62	38137	38156	492
	423571	984	1003	2-13-5	CATGGAGCTCAGAGACTCAG	71	38137	38156	492
	423446	985	1004	5-10-5	GCATGGAGCTCAGAGACTCA	69	38138	38157	493
	423494	985	1004	3-14-3	GCATGGAGCTCAGAGACTCA	51	38138	38157	493
	423572	985	1004	2-13-5	GCATGGAGCTCAGAGACTCA	77	38138	38157	493
40	423447	986	1005	5-10-5	GGCATGGAGCTCAGAGACTC	77	38139	38158	494
	423495	986	1005	3-14-3	GGCATGGAGCTCAGAGACTC	74	38139	38158	494
	423573	986	1005	2-13-5	GGCATGGAGCTCAGAGACTC	77	38139	38158	494
	413253	987	1006	5-10-5	AGGCATGGAGCTCAGAGACT	83	38140	38159	246
45	423496	987	1006	3-14-3	AGGCATGGAGCTCAGAGACT	66	38140	38159	246
	423574	987	1006	2-13-5	AGGCATGGAGCTCAGAGACT	78	38140	38159	246
	423448	988	1007	5-10-5	CAGGCATGGAGCTCAGAGAC	57	38141	38160	495
	423497	988	1007	3-14-3	CAGGCATGGAGCTCAGAGAC	76	38141	38160	495
	423575	988	1007	2-13-5	CAGGCATGGAGCTCAGAGAC	70	38141	38160	495
50	369255	1339	1358	5-10-5	CCAGGGCCTCCATGTACATG	83	41310	41329	103
	423498	1339	1358	3-14-3	CCAGGGCCTCCATGTACATG	86	41310	41329	103
	423576	1339	1358	2-13-5	CCAGGGCCTCCATGTACATG	69	41310	41329	103
	411944	1340	1359	5-10-5	ACCAGGGCCTCCATGTACAT	85	41311	41330	120
	423499	1340	1359	3-14-3	ACCAGGGCCTCCATGTACAT	84	41311	41330	120
55	423577	1340	1359	2-13-5	ACCAGGGCCTCCATGTACAT	50	41311	41330	120
	411945	1341	1360	5-10-5	CACCAGGGCCTCCATGTACA	80	41312	41331	121
	423500	1341	1360	3-14-3	CACCAGGGCCTCCATGTACA	41	41312	41331	121
	423578	1341	1360	2-13-5	CACCAGGGCCTCCATGTACA	69	41312	41331	121
	411946	1342	1361	5-10-5	TCACCAGGGCCTCCATGTAC	65	41313	41332	122
60	423501	1342	1361	3-14-3	TCACCAGGGCCTCCATGTAC	68	41313	41332	122
	423579	1342	1361	2-13-5	TCACCAGGGCCTCCATGTAC	3	41313	41332	122

Ejemplo 3: Inhibición antisentido de DGAT2 humana en células HepG2 por gapmers MOE

65 Se diseñaron oligonucleótidos antisentido dirigidos a un ácido nucleico de DGAT2 y se probaron sus

efectos sobre el ARNm de DGAT2 in vitro. Los oligonucleótidos antisentido se probaron en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los oligonucleótidos divulgados anteriormente, ISIS 217317, 217328, ISIS 366722, ISIS 366710, ISIS 366714, ISIS 366728, ISIS 366746 e ISIS 369255 se incluyeron en este estudio como oligonucleótidos de referencia. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran a continuación. Se transfectaron células HepG2 cultivadas a una densidad de 20.000 células por pocillo mediante electroporación con oligonucleótido antisentido 4.500 nM. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB. La potencia de algunos oligonucleótidos se midió con el conjunto de sonda de cebador humano RTS2367 (secuencia directa GGCCTCCCGGAGACTGA, designada en la presente como SEQ ID NO: 4; secuencia inversa AAGTGATTTGCAGCTGGTTCCT, designada en la presente como SEQ ID NO: 5; secuencia de sonda AGGTGAAGTGAAGCCAGCCTTCGGG, designada en la presente como SEQ ID NO: 6). Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. Los resultados muestran que varios oligonucleótidos antisentido demuestran una mayor potencia que los oligonucleótidos de referencia.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos recientemente diseñados en las Tablas siguientes se diseñaron como gapmers 5-10-5 MOE. Los gapmers 5-10-5 MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, en donde el segmento de hueco central consiste de diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada uno. Cada nucleósido en el segmento de ala 5' y cada nucleósido en el segmento de ala 3' tiene una modificación 2'-MOE. Los enlaces internucleosídicos a lo largo de cada gapmer son enlaces fosforotioato (P=S). Todos los residuos de citosina en cada gapmer son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más 5' al que se dirige el gapmer en la secuencia del gen humano. El "sitio de parada" indica el nucleósido más 3' al que se dirige el gapmer en la secuencia del gen humano. Cada gapmer enumerado en las Tablas siguientes se dirige a la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 o ambas. 'n/a' indica que el oligonucleótido antisentido no se dirige a esa secuencia génica particular con un 100% de complementariedad. En caso de que no se muestre la alineación de la secuencia de un gen objetivo en una tabla particular, se entiende que ninguno de los oligonucleótidos presentados en esa tabla se alinea con un 100% de complementariedad con esa secuencia del gen objetivo.

Tabla 7
Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
334177	9896	9915	AGGACCCCGGAGTAGGCGGC	76	145
366710	25551	25570	GACCTATTGAGCCAGGTGAC	60	146
366722	31097	31116	GTGCAGAATATGTACATGAG	50	148
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCTGCCCA	80	425
523014	35670	35689	TTCTACTCAAAAATATACAT	23	4084
495875	36249	36268	TAAGGGTATTCTGCTCATAA	73	2148
495876	36250	36269	GTAAGGGTATTCTGCTCATA	83	2149
495877	36251	36270	AGTAAGGGTATTCTGCTCAT	82	2150
495878	36252	36271	GAGTAAGGGTATTCTGCTCA	89	2151
523015	36254	36273	ATGAGTAAGGGTATTCTGCT	68	4085
523016	36255	36274	AATGAGTAAGGGTATTCTGC	65	4086
523017	36256	36275	CAATGAGTAAGGGTATTCTG	39	4087
523018	36257	36276	ACAATGAGTAAGGGTATTCT	25	4088
495879	36259	36278	AGACAATGAGTAAGGGTATT	64	2152
495880	36260	36279	GAGACAATGAGTAAGGGTAT	62	2153
495881	36261	36280	AGAGACAATGAGTAAGGGTA	64	2154
495882	36262	36281	GAGAGACAATGAGTAAGGGT	66	2155
523019	36513	36532	CAGCCCTGTGCCAGCCAGCC	37	4089
523020	36514	36533	ACAGCCCTGTGCCAGCCAGC	17	4090
523021	36515	36534	GACAGCCCTGTGCCAGCCAG	52	4091
523022	36516	36535	CGACAGCCCTGTGCCAGCCA	62	4092
495886	36518	36537	AGCGACAGCCCTGTGCCAGC	57	2159
495887	36519	36538	AAGCGACAGCCCTGTGCCAG	46	2160
495888	36520	36539	CAAGCGACAGCCCTGTGCCA	28	2161
495889	36521	36540	ACAAGCGACAGCCCTGTGCC	46	2162
523023	36579	36598	ACTTTCCACAGTCAGCTGG	59	4093
523024	36580	36599	AACTTTCCACAGTCAGCTG	51	4094
523025	36581	36600	AAACTTTCCACAGTCAGCT	68	4095
523026	36582	36601	GAAACTTTCCACAGTCAGC	73	4096

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	523027	36584	36603	TGGAAACTTTCCACAGTCA	68	4097
	523028	36585	36604	ATGGAAACTTTCCACAGTC	52	4098
	523029	36586	36605	AATGGAAACTTTCCACAGT	23	4099
	523030	36587	36606	AAATGGAAACTTTCCACAG	36	4100
	523031	36842	36861	AAATCCAACCCTTGTCAC	28	4101
10	523032	36843	36862	CAAATCCAACCCTTGTCAC	22	4102
	523033	36844	36863	TCAAATCCAACCCTTGTCAC	21	4103
	523034	36845	36864	CTCAAATCCAACCCTTGTC	38	4104
	523035	37120	37139	TGGATGTGTCATTTCCCCTG	69	4105
	217328	38091	38110	GCATTGCCACTCCCATTCTT	73	144
15	423444	38135	38154	TGGAGCTCAGAGACTCAGCC	56	153
	522979	39671	39690	AGTGCAAGAGTTACCTCCTC	67	4106
	522980	39672	39691	CAGTGCAAGAGTTACCTCCT	67	4107
	522981	39673	39692	GCAGTGCAAGAGTTACCTCC	60	4108
	522982	39674	39693	AGCAGTGCAAGAGTTACCTC	63	4109
20	522983	39681	39700	ATCAGTTAGCAGTGCAAGAG	46	4110
	522984	39682	39701	TATCAGTTAGCAGTGCAAGA	43	4111
	522985	39683	39702	CTATCAGTTAGCAGTGCAAG	52	4112
	522986	39684	39703	CCTATCAGTTAGCAGTGCAA	64	4113
25	522987	39686	39705	TTCCTATCAGTTAGCAGTGC	61	4114
	522988	39687	39706	ATTCCTATCAGTTAGCAGTG	47	4115
	522989	39688	39707	AATTCCTATCAGTTAGCAGT	16	4116
	522990	39689	39708	TAATTCCTATCAGTTAGCAG	11	4117
	522991	39814	39833	TCTATGCTGCAGTCATATTA	28	4118
30	522992	39815	39834	GTCTATGCTGCAGTCATATT	20	4119
	522993	39816	39835	GGTCTATGCTGCAGTCATAT	45	4120
	522994	39817	39836	AGGTCTATGCTGCAGTCATA	40	4121
	522995	39819	39838	ACAGGTCTATGCTGCAGTCA	56	4122
35	522996	39820	39839	GACAGGTCTATGCTGCAGTC	70	4123
	522997	39821	39840	TGACAGGTCTATGCTGCAGT	65	4124
	522998	39822	39841	CTGACAGGTCTATGCTGCAG	54	4125
	522999	39829	39848	CACTCTTCTGACAGGTCTAT	54	4126
	523000	39830	39849	CCACTCTTCTGACAGGTCTA	70	4127
40	523001	39831	39850	TCCACTCTTCTGACAGGTCT	69	4128
	523002	39832	39851	TTCCACTCTTCTGACAGGTC	84	4129
	523003	39834	39853	TTTTCCACTCTTCTGACAGG	35	4130
	523004	39835	39854	GTTTTCCACTCTTCTGACAG	25	4131
	523005	39836	39855	TGTTTTCCACTCTTCTGACA	24	4132
45	523006	40329	40348	ATCTCTTCCATCTCCACTGC	30	4133
	523007	40330	40349	CATCTCTTCCATCTCCACTG	32	4134
	523008	40331	40350	ACATCTCTTCCATCTCCACT	39	4135
	523009	40332	40351	CACATCTCTTCCATCTCCAC	40	4136
	523010	40334	40353	TGCACATCTCTTCCATCTCC	50	4137
50	523011	40335	40354	ATGCACATCTCTTCCATCTC	35	4138
	523012	40336	40355	CATGCACATCTCTTCCATCT	43	4139
	523013	40337	40356	TCATGCACATCTCTTCCATC	28	4140
	369255	41310	41329	CCAGGGCCTCCATGTACATG	33	103
	411947	41315	41334	CTTCAACCAGGGCCTCCATGT	22	123
55	366746	41337	41356	TGGTCTTGTGCTTGTGCAAG	46	151

Tabla 11

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
60	413433	n/a	n/a	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	82	32431	32450	425
65	472154	105	124	GACACCTGGAGCTGCGGCCG	51	9726	9745	573

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
5	472155	106	125	GGACACCTGGAGCTGCGGCC	79	9727	9746	574
	472156	107	126	AGGACACCTGGAGCTGCGGC	79	9728	9747	575
	472157	108	127	TAGGACACCTGGAGCTGCGG	56	9729	9748	576
10	472158	110	129	GCTAGGACACCTGGAGCTGC	76	9731	9750	577
	472159	111	130	GGCTAGGACACCTGGAGCTG	63	9732	9751	578
	472160	161	180	CAGGGCTTCGCGCAGAGCAC	46	9782	9801	579
	472161	162	181	CCAGGGCTTCGCGCAGAGCA	42	9783	9802	580
	472162	164	183	GGCCAGGGCTTCGCGCAGAG	6	9785	9804	581
15	472163	253	272	TGAGGGTCTTCATGGCTGAA	40	9874	9893	582
	472164	255	274	TATGAGGGTCTTCATGGCTG	69	9876	9895	583
	472165	256	275	CTATGAGGGTCTTCATGGCT	62	9877	9896	584
	472166	257	276	GCTATGAGGGTCTTCATGGC	53	9878	9897	585
20	472167	259	278	CGGCTATGAGGGTCTTCATG	59	9880	9899	586
	472168	260	279	GCGGCTATGAGGGTCTTCAT	54	9881	9900	587
	472169	261	280	GGCGGCTATGAGGGTCTTCA	57	9882	9901	588
	472170	262	281	AGGCGGCTATGAGGGTCTTC	69	9883	9902	589
	472171	264	283	GTAGGCGGCTATGAGGGTCT	32	9885	9904	590
25	472172	265	284	AGTAGGCGGCTATGAGGGTC	23	9886	9905	591
	472173	267	286	GGAGTAGGCGGCTATGAGGG	15	9888	9907	592
	472174	268	287	CGGAGTAGGCGGCTATGAGG	48	9889	9908	593
	472175	270	289	CCCGGAGTAGGCGGCTATGA	80	9891	9910	594
	472176	271	290	CCCCGGAGTAGGCGGCTATG	75	9892	9911	595
30	472177	273	292	GACCCCGGAGTAGGCGGCTA	69	9894	9913	596
	472178	274	293	GGACCCCGGAGTAGGCGGCT	76	9895	9914	597
	334177	275	294	AGGACCCCGGAGTAGGCGGC	74	9896	9915	145
	472179	305	324	CGGTCAGCCTCGGCCTGACG	30	9926	9945	598
	472180	306	325	CCGGTCAGCCTCGGCCTGAC	5	9927	9946	599
35	472181	308	327	CTCCGGTCAGCCTCGGCCTG	43	9929	9948	600
	472182	309	328	GCTCCGGTCAGCCTCGGCCT	61	9930	9949	601
	472183	311	330	TGGCTCCGGTCAGCCTCGGC	48	9932	9951	602
	472184	312	331	CTGGCTCCGGTCAGCCTCGG	28	9933	9952	603
	472185	313	332	GCTGGCTCCGGTCAGCCTCG	35	9934	9953	604
40	472186	314	333	CGCTGGCTCCGGTCAGCCTC	44	9935	9954	605
	472187	315	334	GCGCTGGCTCCGGTCAGCCT	43	9936	9955	606
	472188	332	351	GCAGGTCCTCCGTGAGAGCG	63	9953	9972	607
	472189	333	352	CGCAGGTCCTCCGTGAGAGC	68	9954	9973	608
	472190	334	353	GCGCAGGTCCTCCGTGAGAG	40	9955	9974	609
45	472191	335	354	AGCGCAGGTCCTCCGTGAGA	39	9956	9975	610
	472192	336	355	CAGCGCAGGTCCTCCGTGAG	54	9957	9976	611
	472193	337	356	ACAGCGCAGGTCCTCCGTGA	36	9958	9977	612
	472194	338	357	GACAGCGCAGGTCCTCCGTG	63	9959	9978	613
50	472195	340	359	GCGACAGCGCAGGTCCTCCG	62	9961	9980	614
	472196	341	360	CGCGACAGCGCAGGTCCTCC	65	9962	9981	615
	472197	342	361	GCGCGACAGCGCAGGTCCTC	57	9963	9982	616
	472198	343	362	CGCGGACAGCGCAGGTCCT	58	9964	9983	617
	472199	344	363	TCGCGGACAGCGCAGGTCC	53	9965	9984	618
55	472200	345	364	CTCGCGGACAGCGCAGGTC	52	9966	9985	619
	472201	346	365	CCTCGCGGACAGCGCAGGT	26	9967	9986	620
	472202	347	366	CCCTCGCGGACAGCGCAGG	32	9968	9987	621
	472203	349	368	ACCCCTCGCGGACAGCGCA	67	9970	9989	622
	472204	350	369	GACCCCTCGCGGACAGCGC	72	9971	9990	623
60	472205	351	370	AGACCCCTCGCGGACAGCG	74	9972	9991	624
	472206	352	371	CAGACCCCTCGCGGACAGC	67	9973	9992	625
	472207	353	372	CCAGACCCCTCGCGGACAG	53	9974	9993	626
	472208	354	373	CCCAGACCCCTCGCGGACA	70	9975	9994	627
	472209	356	375	CTCCAGACCCCTCGCGCGA	50	9977	9996	628
65	472210	357	376	TCTCCAGACCCCTCGCGCG	31	9978	9997	629

(continuación)

(continuación)								
	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
5	472211	358	377	ATCTCCCAGACCCCTCGCGC	54	9979	9998	630
	472212	359	378	CATCTCCCAGACCCCTCGCG	51	9980	9999	631
	472213	360	379	CCATCTCCCAGACCCCTCGC	42	9981	10000	632
10	472214	362	381	CCCCATCTCCCAGACCCCTC	48	9983	10002	633
	472215	363	382	GCCCCATCTCCCAGACCCCT	32	n/a	n/a	634
	472216	364	383	TGCCCCATCTCCCAGACCCC	46	n/a	n/a	635
	472217	365	384	GTGCCCCATCTCCCAGACCC	43	n/a	n/a	636
15	472218	366	385	AGTGCCCCATCTCCCAGACC	19	n/a	n/a	637
	472219	368	387	CCAGTGCCCCATCTCCCAGA	9	n/a	n/a	638
	472220	369	388	TCCAGTGCCCCATCTCCCAG	0	n/a	n/a	639
	472221	371	390	GATCCAGTGCCCCATCTCCC	0	n/a	n/a	640
20	472222	372	391	GGATCCAGTGCCCCATCTCC	2	n/a	n/a	641
	472223	374	393	CTGGATCCAGTGCCCCATCT	31	n/a	n/a	642
	472224	375	394	GCTGGATCCAGTGCCCCATC	39	n/a	n/a	643
	472225	377	396	ATGCTGGATCCAGTGCCCCA	36	n/a	n/a	644
25	472226	378	397	GATGCTGGATCCAGTGCCCC	18	n/a	n/a	645
	472227	380	399	AGGATGCTGGATCCAGTGCC	41	25506	25525	646
	472228	381	400	GAGGATGCTGGATCCAGTGC	17	25507	25526	647
	472229	383	402	GAGAGGATGCTGGATCCAGT	6	25509	25528	648

Tabla 12

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
30	413433	n/a	n/a	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	75	32431	32450	425
35	472373	782	801	ACTTCTGTGGCCTCTGTGCT	31	37310	37329	649
	472374	784	803	TCACTTCTGTGGCCTCTGTG	42	37312	37331	650
	472375	785	804	CTCACTTCTGTGGCCTCTGT	53	37313	37332	651
	472376	787	806	TGCTCACTTCTGTGGCCTCT	66	37315	37334	652
	472377	788	807	TTGCTCACTTCTGTGGCCTC	78	37316	37335	653
40	472378	790	809	TCTTGCTCACTTCTGTGGCC	57	37318	37337	654
	472379	791	810	TTCTTGCTCACTTCTGTGGC	43	37319	37338	655
	472380	793	812	ACTTCTTGCTCACTTCTGTG	41	37321	37340	656
	472381	794	813	AACTTCTTGCTCACTTCTGT	14	37322	37341	657
	472382	796	815	GGAACCTCTTGCTCACTTCT	39	37324	37343	658
45	472383	797	816	GGGAACCTCTTGCTCACTTC	47	37325	37344	659
	472384	799	818	CTGGGAACCTCTTGCTCACT	65	37327	37346	660
	472385	800	819	CCTGGGAACCTCTTGCTCAC	0	37328	37347	661
	472386	802	821	TGCCTGGGAACCTCTTGCTC	54	37330	37349	662
	472387	803	822	ATGCCTGGGAACCTCTTGCT	24	37331	37350	663
50	472388	805	824	GTATGCCTGGGAACCTCTTG	26	37333	37352	664
	472389	806	825	CGTATGCCTGGGAACCTCTT	46	37334	37353	665
	472390	807	826	CCGTATGCCTGGGAACCTCT	41	37335	37354	666
	472391	809	828	GGCCGTATGCCTGGGAACCTT	47	37337	37356	667
	472392	810	829	AGGCCGTATGCCTGGGAACCT	45	37338	37357	668
55	472393	812	831	TAAGGCCGTATGCCTGGGAA	38	37340	37359	669
	472394	813	832	GTAAGGCCGTATGCCTGGGA	53	37341	37360	670
	472395	821	840	GTAGCCAGGTAAGGCCGTAT	53	37349	37368	671
	472396	822	841	TGTAGCCAGGTAAGGCCGTA	41	37350	37369	672
	472397	824	843	AGTGTAGCCAGGTAAGGCCG	36	37352	37371	673
60	472398	825	844	CAGTGTAGCCAGGTAAGGCC	63	37353	37372	674
	472399	826	845	CCAGTGTAGCCAGGTAAGGC	45	37354	37373	675
	472400	862	881	GGTACTCCCTCAACACAGGC	42	37390	37409	676
	472401	863	882	AGGTACTCCCTCAACACAGG	11	37391	37410	677
	472402	865	884	TCAGGTACTCCCTCAACACA	20	37393	37412	678
65								

(continuación)

5	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
	472403	866	885	ATCAGGTACTCCCTCAACAC	13	37394	37413	679
	472404	868	887	ACATCAGGTACTCCCTCAAC	11	37396	37415	680
	472405	869	888	GACATCAGGTACTCCCTCAA	27	37397	37416	681
10	472406	871	890	CAGACATCAGGTACTCCCTC	39	37399	37418	682
	472407	872	891	CCAGACATCAGGTACTCCCT	46	37400	37419	683
	472408	873	892	TCCAGACATCAGGTACTCCC	32	37401	37420	684
	472409	874	893	CTCCAGACATCAGGTACTCC	29	37402	37421	685
	472410	879	898	GATACCTCCAGACATCAGGT	33	n/a	n/a	686
15	472411	880	899	AGATACCTCCAGACATCAGG	17	n/a	n/a	687
	472412	882	901	GCAGATACCTCCAGACATCA	9	n/a	n/a	688
	472413	883	902	GGCAGATACCTCCAGACATC	44	n/a	n/a	689
	472414	885	904	AGGGCAGATACCTCCAGACA	0	n/a	n/a	690
20	472415	886	905	CAGGGCAGATACCTCCAGAC	16	n/a	n/a	691
	472416	888	907	GACAGGGCAGATACCTCCAG	1	n/a	n/a	692
	472417	889	908	TGACAGGGCAGATACCTCCA	31	n/a	n/a	693
	472418	911	930	AAATAGTCTATGGTGTCCCG	25	38064	38083	694
	472419	912	931	CAAATAGTCTATGGTGTCCC	32	38065	38084	695
25	472420	914	933	AGCAAATAGTCTATGGTGTCT	54	38067	38086	696
	472421	915	934	AAGCAAATAGTCTATGGTGT	22	38068	38087	697
	472422	917	936	GAAAGCAAATAGTCTATGGT	24	38070	38089	698
	472423	918	937	TGAAAGCAAATAGTCTATGG	19	38071	38090	699
	472424	920	939	TTTGAAAGCAAATAGTCTAT	17	38073	38092	700
30	472425	921	940	CTTTGAAAGCAAATAGTCTA	0	38074	38093	701
	472426	923	942	TTCTTTGAAAGCAAATAGTC	24	38076	38095	702
	472427	924	943	ATTCTTTGAAAGCAAATAGT	9	38077	38096	703
	472428	926	945	CCATTCTTTGAAAGCAAATA	31	38079	38098	704
	472429	927	946	CCCATTCTTTGAAAGCAAAT	48	38080	38099	705
35	380132	929	948	CTCCCATTCTTTGAAAGCAA	75	38082	38101	706
	472430	930	949	ACTCCCATTCTTTGAAAGCA	35	38083	38102	707
	472431	931	950	CACTCCCATTCTTTGAAAGC	35	38084	38103	708
	472432	933	952	GCCACTCCCATTCTTTGAAA	69	38086	38105	709
40	472433	934	953	TGCCACTCCCATTCTTTGAA	73	38087	38106	710
	217328	938	957	GCATTGCCACTCCCATTCTT	76	38091	38110	144
	472434	944	963	ATGATAGCATTGCCACTCCC	65	38097	38116	711
	472435	945	964	GATGATAGCATTGCCACTCC	50	38098	38117	712
	472436	946	965	TGATGATAGCATTGCCACTC	56	38099	38118	713
45	380134	947	966	ATGATGATAGCATTGCCACT	34	38100	38119	714
	472437	949	968	CGATGATGATAGCATTGCCA	56	38102	38121	715
	472438	950	969	ACGATGATGATAGCATTGCC	51	38103	38122	716
	472439	951	970	CACGATGATGATAGCATTGC	56	38104	38123	717
	472440	952	971	CCACGATGATGATAGCATTG	63	38105	38124	718
50	472441	974	993	AGAGACTCAGCCGCACCCCC	63	38127	38146	719
	472442	975	994	CAGAGACTCAGCCGCACCCC	66	38128	38147	720
	366730	979	998	AGCTCAGAGACTCAGCCGCA	67	38132	38151	150
	423442	980	999	GAGCTCAGAGACTCAGCCGC	52	38133	38152	489
	423444	982	1001	TGGAGCTCAGAGACTCAGCC	63	38135	38154	153
55	472443	989	1008	CCAGGCATGGAGCTCAGAGA	47	38142	38161	721

Tabla 13

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

60	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
	413433	n/a	n/a	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	94	32431	32450	425
65	472230	384	403	GGAGAGGATGCTGGATCCAG	38	25510	25529	722

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
5	472231	386	405	GCGGAGAGGATGCTGGATCC	41	25512	25531	723
	472232	387	406	GGCGGAGAGGATGCTGGATC	28	25513	25532	724
	472233	389	408	AGGGCGGAGAGGATGCTGGA	0	25515	25534	725
10	472234	390	409	GAGGCGGAGAGGATGCTGG	66	25516	25535	726
	472235	391	410	GGAGGCGGAGAGGATGCTG	28	25517	25536	727
	472236	392	411	TGGAGGCGGAGAGGATGCT	35	25518	25537	728
	472237	394	413	CCTGGAGGCGGAGAGGATG	9	25520	25539	729
	472238	395	414	TCCTGGAGGCGGAGAGGAT	0	25521	25540	730
15	472239	397	416	GGTCCTGGAGGCGGAGAGG	0	25523	25542	731
	472240	398	417	AGGTCCTGGAGGCGGAGAG	32	25524	25543	732
	472241	399	418	GAGGTCCTGGAGGCGGAGA	33	25525	25544	733
	472242	400	419	AGAGGTCCTGGAGGCGGAG	0	25526	25545	734
	472243	401	420	AAGAGGTCCTGGAGGCGGA	35	25527	25546	735
20	472244	402	421	GAAGAGGTCCTGGAGGCGG	16	25528	25547	736
	472245	403	422	AGAAGAGGTCCTGGAGGCG	53	25529	25548	737
	366710	425	444	GACCTATTGAGCCAGGTGAC	62	25551	25570	146
	472246	426	445	GGACCTATTGAGCCAGGTGA	63	25552	25571	738
	472247	427	446	TGGACCTATTGAGCCAGGTG	58	25553	25572	739
25	472248	428	447	TTGGACCTATTGAGCCAGGT	71	25554	25573	740
	472249	429	448	CTTGGACCTATTGAGCCAGG	63	25555	25574	741
	472250	431	450	ACCTTGGACCTATTGAGCCA	80	25557	25576	742
	472251	432	451	CACCTTGGACCTATTGAGCC	70	25558	25577	743
30	472252	433	452	CCACCTTGGACCTATTGAGC	74	25559	25578	744
	472253	434	453	TCCACCTTGGACCTATTGAG	68	25560	25579	745
	472254	436	455	TTTCCACCTTGGACCTATTG	41	25562	25581	746
	472255	437	456	TTTTCCACCTTGGACCTATT	43	25563	25582	747
	472256	438	457	CTTTTCCACCTTGGACCTAT	48	25564	25583	748
35	472257	439	458	GCTTTTCCACCTTGGACCTA	75	25565	25584	749
	472258	441	460	CTGCTTTTCCACCTTGGACC	83	25567	25586	750
	472259	442	461	GCTGCTTTTCCACCTTGGAC	83	25568	25587	751
	472260	443	462	AGCTGCTTTTCCACCTTGG	84	25569	25588	152
	472261	444	463	TAGTGCTTTTCCACCTTGG	76	25570	25589	752
40	366714	445	464	GCTAGTGCTTTTCCACCTTG	70	25571	25590	147
	472262	446	465	TGTAGTGCTTTTCCACCTT	39	25572	25591	753
	472263	447	466	CTGTAGTGCTTTTCCACCT	72	25573	25592	754
	380086	449	468	ACCTGTAGTGCTTTTCCAC	70	25575	25594	755
	472264	450	469	GACCTGTAGTGCTTTTCCA	77	25576	25595	756
45	472265	452	471	ATGACCTGTAGTGCTTTTC	57	25578	25597	757
	472266	453	472	GATGACCTGTAGTGCTTTT	74	25579	25598	758
	472267	454	473	AGATGACCTGTAGTGCTTT	67	25580	25599	759
	472268	456	475	TGAGATGACCTGTAGTGCT	77	25582	25601	760
50	472269	457	476	CTGAGATGACCTGTAGTGC	78	25583	25602	761
	472270	459	478	CACTGAGATGACCTGTAGCT	80	25585	25604	762
	472271	460	479	GCACTGAGATGACCTGTAGC	77	25586	25605	763
	472272	462	481	GAGCACTGAGATGACCTGTA	71	25588	25607	764
	472273	463	482	GGAGCACTGAGATGACCTGT	75	25589	25608	765
55	472274	465	484	CTGGAGCACTGAGATGACCT	72	25591	25610	766
	472275	466	485	ACTGGAGCACTGAGATGACC	62	25592	25611	767
	423453	474	493	CAGGACCCACTGGAGCACTG	92	25600	25619	457
	472276	477	496	GGACAGGACCCACTGGAGCA	72	25603	25622	768
	472277	478	497	AGGACAGGACCCACTGGAGC	74	25604	25623	769
60	472278	480	499	GAAGGACAGGACCCACTGGA	53	25606	25625	770
	472279	481	500	GGAAGGACAGGACCCACTGG	48	25607	25626	771
	472280	483	502	AAGGAAGGACAGGACCCACT	54	25609	25628	772
	472281	484	503	CAAGGAAGGACAGGACCCAC	40	25610	25629	773
	472282	485	504	ACAAGGAAGGACAGGACCCA	65	25611	25630	774
65	472283	487	506	GTACAAGGAAGGACAGGACC	55	25613	25632	775

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
5	472284	488	507	AGTACAAGGAAGGACAGGAC	35	25614	25633	776
	472285	489	508	CAGTACAAGGAAGGACAGGA	40	25615	25634	777
	472286	490	509	CCAGTACAAGGAAGGACAGG	32	25616	25635	778
10	472287	492	511	TCCCAGTACAAGGAAGGACA	58	n/a	n/a	779
	472288	493	512	CTCCCAGTACAAGGAAGGAC	33	n/a	n/a	780
	472289	495	514	CACTCCCAGTACAAGGAAGG	47	n/a	n/a	781
15	472290	496	515	CCACTCCCAGTACAAGGAAG	4	n/a	n/a	782
	472291	498	517	GGCCACTCCCAGTACAAGGA	12	n/a	n/a	783
	472292	499	518	AGGCCACTCCCAGTACAAGG	2	n/a	n/a	784
	472293	501	520	GCAGGCCACTCCCAGTACAA	0	n/a	n/a	785
	472294	502	521	TGCAGGCCACTCCCAGTACA	0	n/a	n/a	786
20	472295	504	523	ACTGCAGGCCACTCCCAGTA	43	n/a	n/a	787
	472296	505	524	CACTGCAGGCCACTCCCAGT	14	n/a	n/a	788
	472297	507	526	GGCACTGCAGGCCACTCCCA	73	n/a	n/a	789
	472298	508	527	TGGCACTGCAGGCCACTCCC	25	n/a	n/a	790
	472299	509	528	ATGGCACTGCAGGCCACTCC	46	31076	31095	791
25	472300	511	530	GGATGGCACTGCAGGCCACT	43	31078	31097	792
	472301	512	531	AGGATGGCACTGCAGGCCAC	61	31079	31098	793
	472302	513	532	GAGGATGGCACTGCAGGCCA	69	31080	31099	794

Tabla 14

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

30	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
	413433	n/a	n/a	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	90	32431	32450	425
35	472303	514	533	TGAGGATGGCACTGCAGGCC	45	31081	31100	795
	472304	516	535	CATGAGGATGGCACTGCAGG	24	31083	31102	796
	472305	517	536	ACATGAGGATGGCACTGCAG	19	31084	31103	797
	472306	518	537	TACATGAGGATGGCACTGCA	59	31085	31104	798
	472307	521	540	ATGTACATGAGGATGGCACT	32	31088	31107	799
40	472308	522	541	TATGTACATGAGGATGGCAC	22	31089	31108	800
	472309	523	542	ATATGTACATGAGGATGGCA	39	31090	31109	801
	472310	524	543	AATATGTACATGAGGATGGC	34	31091	31110	802
	472311	526	545	AGAATATGTACATGAGGATG	1	31093	31112	803
	472312	527	546	CAGAATATGTACATGAGGAT	48	31094	31113	804
45	472313	528	547	GCAGAATATGTACATGAGGA	44	31095	31114	805
	472314	529	548	TGCAGAATATGTACATGAGG	43	31096	31115	806
	366722	530	549	GTGCAGAATATGTACATGAG	65	31097	31116	148
	472315	552	571	CACAGCGATGAGCCAGCAAT	65	31119	31138	807
50	472316	553	572	GCACAGCGATGAGCCAGCAA	84	31120	31139	808
	472317	555	574	GAGCACAGCGATGAGCCAGC	87	31122	31141	809
	472318	556	575	AGAGCACAGCGATGAGCCAG	83	31123	31142	810
	472319	558	577	GTAGAGCACAGCGATGAGCC	73	31125	31144	811
	472320	559	578	AGTAGAGCACAGCGATGAGC	68	31126	31145	812
55	472321	560	579	AAGTAGAGCACAGCGATGAG	48	31127	31146	813
	472322	561	580	GAAGTAGAGCACAGCGATGA	22	31128	31147	814
	472323	563	582	GTGAAGTAGAGCACAGCGAT	64	31130	31149	815
	472324	564	583	AGTGAAGTAGAGCACAGCGA	51	31131	31150	816
	472325	565	584	AAGTGAAGTAGAGCACAGCG	39	31132	31151	817
60	472326	566	585	CAAGTGAAGTAGAGCACAGC	26	31133	31152	818
	472327	568	587	GCCAAGTGAAGTAGAGCACA	64	31135	31154	819
	472328	569	588	AGCCAAGTGAAGTAGAGCAC	65	31136	31155	820
	472329	571	590	CCAGCCAAGTGAAGTAGAGC	51	31138	31157	821
	472330	572	591	ACCAGCCAAGTGAAGTAGAG	47	31139	31158	822
65	472331	574	593	ACACCAGCCAAGTGAAGTAG	35	31141	31160	823

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
472332	575	594	AACACCAGCCAAGTGAAGTA	34	31142	31161	824
472333	577	596	CAAACACCAGCCAAGTGAAG	33	31144	31163	825
472334	578	597	TCAAACACCAGCCAAGTGAA	34	31145	31164	826
472335	580	599	AGTCAAACACCAGCCAAGTG	39	31147	31166	827
472336	581	600	CAGTCAAACACCAGCCAAGT	37	31148	31167	828
472337	583	602	TCCAGTCAAACACCAGCCAA	53	31150	31169	829
472338	584	603	TTCCAGTCAAACACCAGCCA	52	31151	31170	830
472339	586	605	TGTTCCAGTCAAACACCAGC	38	31153	31172	831
472340	587	606	GTGTTCCAGTCAAACACCAG	43	31154	31173	832
472341	589	608	GTGTGTTCCAGTCAAACACC	26	31156	31175	833
472342	590	609	GGTGTGTTCCAGTCAAACAC	41	31157	31176	834
472343	592	611	TGGGTGTGTTCCAGTCAAAC	7	31159	31178	835
472344	593	612	TTGGGTGTGTTCCAGTCAAA	15	31160	31179	836
472345	595	614	TCTTGGGTGTGTTCCAGTCA	54	31162	31181	837
472346	596	615	TTCTTGGGTGTGTTCCAGTC	47	31163	31182	838
472347	616	635	ACTGTGACCTCCTGCCACCT	66	31548	31567	839
472348	617	636	CACTGTGACCTCCTGCCACC	55	31549	31568	840
472349	619	638	CCCACTGTGACCTCCTGCCA	79	31551	31570	841
472350	620	639	ACCACTGTGACCTCCTGCC	77	31552	31571	842
472351	622	641	GGACCACTGTGACCTCCTG	80	31554	31573	843
472352	623	642	CGGACCACTGTGACCTCCT	63	31555	31574	844
472353	624	643	TCGGACCACTGTGACCTCC	82	31556	31575	845
423459	631	650	CCCAGTTTCGGACCCACTGT	49	31563	31582	463
472354	633	652	AGCCCACTTCGGACCCACT	79	31565	31584	846
472355	634	653	CAGCCCACTTCGGACCCAC	48	31566	31585	847
472356	636	655	CACAGCCCACTTCGGACCC	72	31568	31587	848
472357	637	656	ACACAGCCCACTTCGGACC	63	31569	31588	849
472358	639	658	CCACACAGCCCACTTCGGA	75	31571	31590	850
472359	640	659	GCCACACAGCCCACTTCGG	74	31572	31591	851
472360	641	660	CGCCACACAGCCCACTTCG	77	31573	31592	852
472361	659	678	AAGTAGTCTCGAAAGTAGCG	7	31591	31610	853
472362	660	679	AAAGTAGTCTCGAAAGTAGC	0	31592	31611	854
472363	662	681	GGAAAGTAGTCTCGAAAGTA	15	31594	31613	855
472364	663	682	GGGAAAGTAGTCTCGAAAGT	0	31595	31614	856
472365	664	683	TGGGAAAGTAGTCTCGAAAG	57	31596	31615	857
472366	666	685	GATGGGAAAGTAGTCTCGAA	17	31598	31617	858
472367	667	686	GGATGGGAAAGTAGTCTCGA	21	31599	31618	859
411897	685	704	TGTGTGTCTTACCAGCTGG	41	n/a	n/a	60
217317	693	712	CAGCAGGTTGTGTGTCTTCA	57	37221	37240	21
411901	695	714	GTCAGCAGGTTGTGTGTCTT	45	37223	37242	64
411902	697	716	TGGTCAGCAGGTTGTGTGTCT	28	37225	37244	65
472368	724	743	GGTGGTATCCAAAGATATAG	50	37252	37271	860
472369	725	744	GGGTGGTATCCAAAGATATA	27	37253	37272	861
366728	757	776	TGCAGAAGGCACCCAGGCC	63	37285	37304	149
472370	758	777	TTGCAGAAGGCACCCAGGCC	31	37286	37305	862
472371	759	778	GTTGCAGAAGGCACCCAGGC	46	37287	37306	863
472372	781	800	CTTCTGTGGCCTCTGTGCTG	33	37309	37328	864

Tabla 15

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
413433	n/a	n/a	GCCTGGACAAGTCTTGCCCA	89	32431	32450	425

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
5	472521	1210	1229	TGTCGGAGGAGAAGAGGCCT	32	39257	39276	865
	472522	1212	1231	GGTGTCGGAGGAGAAGAGGC	0	39259	39278	866
	472523	1213	1232	AGGTGTCGGAGGAGAAGAGG	0	39260	39279	867
10	472524	1214	1233	CAGGTGTCGGAGGAGAAGAG	9	39261	39280	868
	472525	1216	1235	CCCAGGTGTCGGAGGAGAAG	3	39263	39282	869
	472526	1217	1236	CCCCAGGTGTCGGAGGAGAA	36	39264	39283	870
	472527	1219	1238	GCCCCCAGGTGTCGGAGGAG	10	39266	39285	871
	472528	1220	1239	AGCCCCCAGGTGTCGGAGGA	13	39267	39286	872
15	472529	1221	1240	CAGCCCCCAGGTGTCGGAGG	32	39268	39287	873
	472530	1223	1242	ACCAGCCCCCAGGTGTCGGA	40	39270	39289	874
	472531	1251	1270	AACAGTGGTGATGGGCTTGG	17	39298	39317	875
	472532	1252	1271	CAACAGTGGTGATGGGCTTG	28	39299	39318	876
20	472533	1323	1342	CATGGTGTGGTACAGGTCGA	42	41294	41313	877
	472534	1324	1343	ACATGGTGTGGTACAGGTCG	63	41295	41314	878
	411878	1325	1344	TACATGGTGTGGTACAGGTC	63	41296	41315	879
	472535	1326	1345	GTACATGGTGTGGTACAGGT	70	41297	41316	880
	472536	1328	1347	ATGTACATGGTGTGGTACAG	56	41299	41318	881
25	472537	1329	1348	CATGTACATGGTGTGGTACA	50	41300	41319	882
	472538	1331	1350	TCCATGTACATGGTGTGGTA	53	41302	41321	883
	472539	1332	1351	CTCCATGTACATGGTGTGGT	68	41303	41322	884
	472540	1333	1352	CCTCCATGTACATGGTGTGG	63	41304	41323	885
	472541	1335	1354	GGCCTCCATGTACATGGTGT	48	41306	41325	886
30	472542	1336	1355	GGGCCTCCATGTACATGGTG	51	41307	41326	887
	472543	1337	1356	AGGGCCTCCATGTACATGGT	56	41308	41327	888
	369255	1339	1358	CCAGGGCCTCCATGTACATG	35	41310	41329	103
	411944	1340	1359	ACCAGGGCCTCCATGTACAT	47	41311	41330	120
	411947	1344	1363	CTTACCAGGGCCTCCATGT	22	41315	41334	123
35	411948	1345	1364	GCTTACCAGGGCCTCCATG	43	41316	41335	124
	411950	1347	1366	GAGCTTACCAGGGCCTCCA	47	41318	41337	126
	411951	1349	1368	AAGAGCTTACCAGGGCCTC	51	41320	41339	127
	472544	1352	1371	TCGAAGAGCTTACCAGGGC	60	41323	41342	889
40	472545	1353	1372	GTCGAAGAGCTTACCAGGG	73	41324	41343	890
	472546	1355	1374	TTGTCTGAAGAGCTTACCAG	45	41326	41345	891
	472547	1356	1375	CTTGTCGAAGAGCTTACCA	65	41327	41346	892
	472548	1357	1376	GCTTGTCGAAGAGCTTACCA	86	41328	41347	893
	472549	1358	1377	TGCTTGTCGAAGAGCTTAC	68	41329	41348	894
45	472550	1360	1379	TGTGCTTGTCGAAGAGCTTC	70	41331	41350	895
	472551	1361	1380	TTGTGCTTGTCGAAGAGCTT	40	41332	41351	896
	472552	1362	1381	CTTGCTTGTCGAAGAGCT	77	41333	41352	897
	366746	1366	1385	TGGTCTTGCTTGTCGAAG	37	41337	41356	151
	472553	1368	1387	CTTGGTCTTGCTTGTCGA	58	41339	41358	898
50	472554	1369	1388	ACTTGGTCTTGCTTGTCG	60	41340	41359	899
	472555	1370	1389	AACTTGGTCTTGCTTGTC	61	41341	41360	900
	472556	1372	1391	CGAACTTGGTCTTGCTTG	55	41343	41362	901
	472557	1373	1392	CCGAACCTTGGTCTTGCTT	63	41344	41363	902
	472558	1374	1393	GCCGAACCTTGGTCTTGCT	59	41345	41364	903
55	472559	1375	1394	GGCCGAACCTTGGTCTTGTC	60	41346	41365	904
	472560	1377	1396	GAGGCCGAACCTTGGTCTTGT	53	41348	41367	905
	472561	1378	1397	GGAGGCCGAACCTTGGTCTTG	35	41349	41368	906
	472562	1400	1419	ACCTCCAGGACCTCAGTCTC	66	41371	41390	907
60	472563	1401	1420	CACCTCCAGGACCTCAGTCT	19	41372	41391	908
	472564	1402	1421	TCACCTCCAGGACCTCAGTC	40	41373	41392	909
	472565	1404	1423	GTTACCTCCAGGACCTCAG	60	41375	41394	910
	472566	1405	1424	AGTTACCTCCAGGACCTCA	23	41376	41395	911
	472567	1406	1425	CAGTTACCTCCAGGACCTC	13	41377	41396	912
	472568	1408	1427	CTCAGTTACCTCCAGGACC	67	41379	41398	913
65	472569	1409	1428	GCTCAGTTACCTCCAGGAC	71	41380	41399	914

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO:
472570	1410	1429	GGCTCAGTTCACCTCCAGGA	84	41381	41400	915
472571	1411	1430	TGGCTCAGTTCACCTCCAGG	74	41382	41401	916
411955	1502	1521	AAATAACCCACAGACACCCA	81	41473	41492	131
411958	1506	1525	TTTTAAATAACCCACAGACA	68	41477	41496	134
472572	1538	1557	TTGTAATGGTTTAGCAAAAT	7	41509	41528	917
472573	1539	1558	ATTGTAATGGTTTAGCAAAA	47	41510	41529	918
472574	1540	1559	CATTGTAATGGTTTAGCAAA	18	41511	41530	919
472575	1541	1560	ACATTGTAATGGTTTAGCAA	40	41512	41531	920
472576	1543	1562	TAACATTGTAATGGTTTAGC	58	41514	41533	921
472577	1544	1563	CTAACATTGTAATGGTTTAG	49	41515	41534	922
472578	1545	1564	CCTAACATTGTAATGGTTTA	67	41516	41535	923
472579	1546	1565	ACCTAACATTGTAATGGTTT	27	41517	41536	924
472580	1548	1567	AGACCTAACATTGTAATGGT	54	41519	41538	925
472581	1549	1568	AAGACCTAACATTGTAATGG	46	41520	41539	926
472582	1550	1569	AAAGACCTAACATTGTAATG	34	41521	41540	927
472583	1551	1570	AAAAGACCTAACATTGTAAT	33	41522	41541	928
472584	1553	1572	AAAAAAGACCTAACATTGTA	53	41524	41543	929
472585	1554	1573	TAAAAAAGACCTAACATTGT	58	41525	41544	930
472586	1556	1575	CTTAAAAAAGACCTAACATT	25	41527	41546	931
472587	1557	1576	TCTTAAAAAAGACCTAACAT	23	41528	41547	932

Ejemplo 4: Inhibición antisentido de DGAT2 humana en células HepG2 por gapmers MOE

Se diseñaron oligonucleótidos antisentido dirigidos a un ácido nucleico de DGAT2 y se probaron sus efectos sobre el ARNm de DGAT2 in vitro. Los oligonucleótidos antisentido se probaron en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. ISIS 413433, que demostró consistentemente una mayor potencia que cualquiera de los oligonucleótidos divulgados previamente en los estudios anteriores, se incluyó en este estudio como un oligonucleótido de referencia. Los oligonucleótidos antisentido que demostraron aproximadamente la misma o mayor potencia que ISIS 413433 se consideraron, por lo tanto, para experimentación adicional.

Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran a continuación. Se transfectaron células HepG2 cultivadas a una densidad de 20.000 células por pocillo usando electroporación con oligonucleótido antisentido 4.500 nM. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB. La potencia de algunos oligonucleótidos se midió con el conjunto de sonda de cebador humano RTS2367 (secuencia directa GGCTCCCGGAGACTGA, designada en la presente como SEQ ID NO: 4; secuencia inversa AAGTGATTTGCAGCTGGTTCCT, designada en la presente como SEQ ID NO: 5; secuencia de sonda AGGTGAAGTGAAGCCAGCCTTCGGG, designada en la presente como SEQ ID NO: 6). Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. Los resultados muestran que varios oligonucleótidos antisentido demuestran una mayor potencia que los oligonucleótidos de referencia.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos recientemente diseñados en las Tablas siguientes se diseñaron como gapmers 5-10-5 MOE o gapmers 3-10-4 MOE. Los gapmers 5-10-5 MOE tienen una longitud de 20 nucleósidos, en donde el segmento de hueco central consiste de diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada uno. Los gapmers 3-10-4 MOE tienen una longitud de 17 nucleósidos, en donde el segmento de hueco central consiste de diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y la dirección 3' que comprenden tres y cuatro nucleósidos respectivamente. Cada nucleósido en el segmento de ala 5' y cada nucleósido en el segmento de ala 3' tiene una modificación 2'-MOE. Los enlaces internucleosídicos a lo largo de cada gapmer son enlaces fosforotioato (P=S). Todos los residuos de citosina en cada gapmer son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más 5' al que se dirige el gapmer en la secuencia del gen humano. El "sitio de parada" indica el nucleósido más 3' al que se dirige el gapmer en la secuencia del gen humano. Cada gapmer enumerado en las Tablas siguientes se dirige a la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 o ambas. 'n/a' indica que el oligonucleótido antisentido no se dirige a esa secuencia génica particular con un 100% de complementariedad. En caso de que no se muestre la alineación de secuencias para un gen objetivo en una tabla particular, se entiende que ninguno de los

oligonucleótidos presentados en esa tabla se alinea con un 100% de complementariedad con ese gen objetivo.

Tabla 16
Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	% de inhibición	SEQ ID NO
5	483799	221	240	ACGGCCCCGCGGGAAGCCGC	9842	9861	8	569
10	483800	226	245	CAGTCACGGCCCCGCGGGAA	9847	9866	46	570
	483801	231	250	CCGCCAGTCACGGCCCCGC	9852	9871	0	571
	483802	236	255	GAAGCCGCCAGTCACGGC	9857	9876	50	572
	413433	n/a	n/a	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	32431	32450	85	425
	483803	n/a	n/a	ACCCCATCTCCCAGACCCCT	9984	10003	75	496
15	483804	n/a	n/a	CACTACCCCATCTCCCAGA	9989	10008	46	497
	483805	n/a	n/a	CAGGTCCATAACCCCTGCGC	10014	10033	51	498
	483806	n/a	n/a	TCTCGCAGGTCCATAACCCC	10019	10038	6	499
	483807	n/a	n/a	AATCTTCTCGCAGGTCCATA	10024	10043	50	500
	483808	n/a	n/a	CAGAAAATCTTCTCGCAGGT	10029	10048	49	501
20	483809	n/a	n/a	CTTTCCAGAAAATCTTCTCG	10034	10053	37	502
	483810	n/a	n/a	GGGCCCTTTCCAGAAAATCT	10039	10058	40	503
	483811	n/a	n/a	CCACAGGGCCCTTTCCAGAA	10044	10063	85	504
	483812	n/a	n/a	GCCTGCCACAGGGCCCTTTC	10049	10068	76	505
25	483813	n/a	n/a	CACCAGCCTGCCACAGGGCC	10054	10073	80	506
	483814	n/a	n/a	CACGGATGAGGGAAACAAGC	10160	10179	73	507
	483815	n/a	n/a	AATATCCCTAATAACTAAGA	10205	10224	35	508
	483816	n/a	n/a	TCTCGAATATCCCTAATAAC	10210	10229	84	509
	483817	n/a	n/a	GGAGTTCTCGAATATCCCTA	10215	10234	96	510
30	483818	n/a	n/a	AAACCCATACCATCCTGCC	10327	10346	76	511
	483819	n/a	n/a	TGGTGGCTGTCTCAGGAGAC	10351	10370	49	512
	483820	n/a	n/a	CCGTCTGGTGGCTGTCTCAG	10356	10375	36	513
	483821	n/a	n/a	GGCAGACACACCTGTTCCAG	10389	10408	64	514
	483822	n/a	n/a	GACAGGGCAGACACACCTGT	10394	10413	64	515
35	483823	n/a	n/a	CAGAGGACAGGGCAGACACA	10399	10418	69	516
	483824	n/a	n/a	CCAGAGCCTGGGCGAGAGGA	10430	10449	45	517
	483825	n/a	n/a	CAGGGTCTCTCCGCTGCCT	10490	10509	91	518
	483826	n/a	n/a	CTGAGGACCTCAGTTCTACC	10522	10541	83	519
	483827	n/a	n/a	ATTCAGTGGAGACCTCAGTT	10527	10546	67	520
40	483828	n/a	n/a	GCGCGATTCACTGAGGACCT	10532	10551	88	521
	483829	n/a	n/a	ACTCTGCGGATTCACTGAG	10537	10556	73	522
	483830	n/a	n/a	CTCCCACTTCAGTTTCTCCA	10645	10664	83	523
	483831	n/a	n/a	GCTTCTCTCCCACTTCAGTTT	10650	10669	86	524
	483832	n/a	n/a	GGCATGCTTCTCTCCCACTTC	10655	10674	89	525
45	483833	n/a	n/a	ACTTAGGCATGCTTCTCTCC	10660	10679	89	526
	483834	n/a	n/a	GGAAAACTTAGGCATGCTTC	10665	10684	92	527
	483835	n/a	n/a	GCTAAGGAAAACTTAGGCAT	10670	10689	85	528
	483836	n/a	n/a	CATCAGCTAAGGAAAACTTA	10675	10694	53	529
50	483837	n/a	n/a	CAAGGCATCAGCTAAGGAAA	10680	10699	27	530
	483838	n/a	n/a	ATTTGTACTTGAATCCAGGG	10702	10721	77	531
	483839	n/a	n/a	GTGATGACTTCCCAGGGTCT	10727	10746	87	532
	483840	n/a	n/a	CAGCTGTGATGACTTCCCAG	10732	10751	84	533
	483841	n/a	n/a	CAGGACAGCTGTGATGACTT	10737	10756	80	534
55	483842	n/a	n/a	CAGACCAGGACAGCTGTGAT	10742	10761	72	535
	483843	n/a	n/a	CACACGCAGACGACAGAGC	10748	10767	54	536
	483844	n/a	n/a	AGACACACACGCAGACCAGG	10753	10772	44	537
	483845	n/a	n/a	ATGCAAGACACACACGCAGA	10758	10777	45	538
	483846	n/a	n/a	GCTTCATGCAAGACACACAC	10763	10782	78	539
60	483847	n/a	n/a	ATGTCAGAGAGGCTCAGCAA	10814	10833	67	540
	483848	n/a	n/a	AATCCATGTCAGAGAGGCTC	10819	10838	93	541
	483849	n/a	n/a	AGAAAAATCCATGTCAGAGA	10824	10843	37	542
	483850	n/a	n/a	ACTAAAGAAAAATCCATGTC	10829	10848	49	543
	483851	n/a	n/a	TAGTTACTAAAGAAAAATCC	10834	10853	21	544
65	483852	n/a	n/a	GGATAGTCGATTTACCAGAA	10940	10959	88	545

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	% de inhibición	SEQ ID NO
483853	n/a	n/a	TCTTTGGATAGTCGATTAC	10945	10964	66	546
483854	n/a	n/a	ACTAAAATGCTAATAGGAAG	10968	10987	2	547
483855	n/a	n/a	GATATACTAAAATGCTAATA	10973	10992	9	548
483856	n/a	n/a	CAAGAGATATACTAAAATGC	10978	10997	32	549
483857	n/a	n/a	ATGATCAAGAGATATACTAA	10983	11002	36	550
483858	n/a	n/a	AGAAAATGATCAAGAGATAT	10988	11007	6	551
483859	n/a	n/a	TATAAAGAAAATGATCAAGA	10993	11012	6	552
483860	n/a	n/a	ATGTGTATAAAGAAAATGAT	10998	11017	0	553
483861	n/a	n/a	ATGCAATGTGTATAAAGAAA	11003	11022	36	554
483862	n/a	n/a	TATCTATGCAATGTGTATAA	11008	11027	75	555
483863	n/a	n/a	ATTCATACTATATCTACAG	11042	11061	52	556
483864	n/a	n/a	ACAAGATTCATACTATATC	11047	11066	31	557
483865	n/a	n/a	AGAAAACAAGATTCATAACT	11052	11071	33	558
483866	n/a	n/a	CCTCGATGTTACATTAAGGG	11074	11093	90	559
483867	n/a	n/a	GGAAACCTCGATGTTACATT	11079	11098	59	560
483868	n/a	n/a	ATTGCAACCACTAGGACATT	11123	11142	60	561
483869	n/a	n/a	GGGTTATTGCAACCACTAGG	11128	11147	91	562
483870	n/a	n/a	CACAGTTAAAGTGTGGTACA	11158	11177	86	563
483871	n/a	n/a	TAGGTCACAGTTAAAGTGTG	11163	11182	60	564
483872	n/a	n/a	ATGCCTAGGTCACAGTTAAA	11168	11187	74	565
483873	n/a	n/a	TGCCAATGCCTAGGTCACAG	11173	11192	90	566
483874	n/a	n/a	AGCAATGCCAATGCCTAGGT	11178	11197	91	567
483875	n/a	n/a	CACAGCGATAATCACACAAG	11199	11218	87	568

Tabla 17

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
413433	n/a	n/a	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	89	32431	32450	425
472665	1870	1889	CTCCAACCTCCTCCCCTTGGC	56	41841	41860	933
472666	1871	1890	TCTCCAACCTCCTCCCCTTGG	37	41842	41861	934
472667	1873	1892	GCTCTCCAACCTCCTCCCCTT	63	41844	41863	935
472668	1874	1893	TGCTCTCCAACCTCCTCCCCT	65	41845	41864	936
472669	1917	1936	CATTCCAGATGCCTACTACT	63	41888	41907	937
472670	1918	1937	GCATTCCAGATGCCTACTACT	68	41889	41908	938
472671	1919	1938	AGCAATCCAGATGCCTACTA	81	41890	41909	939
472672	1920	1939	GAGCATTCCAGATGCCTACT	77	41891	41910	940
472673	1993	2012	CCTGGAGGCCAGTCCAGGCT	33	41964	41983	941
472674	1994	2013	TCCTGGAGGCCAGTCCAGGC	22	41965	41984	942
472675	1996	2015	CATCCTGGAGGCCAGTCCAG	14	41967	41986	943
472676	1997	2016	TCATCCTGGAGGCCAGTCCA	47	41968	41987	944
472677	1999	2018	CCTCATCCTGGAGGCCAGTC	57	41970	41989	945
472678	2000	2019	TCCTCATCCTGGAGGCCAGT	37	41971	41990	946
472679	2001	2020	ATCCTCATCCTGGAGGCCAG	50	41972	41991	947
472680	2002	2021	CATCCTCATCCTGGAGGCCA	56	41973	41992	948
472681	2004	2023	CCCATCCTCATCCTGGAGGC	29	41975	41994	949
472682	2005	2024	CCCCATCCTCATCCTGGAGG	21	41976	41995	950
472683	2007	2026	ACCCCCATCCTCATCCTGGA	24	41978	41997	951
472684	2008	2027	CACCCCCATCCTCATCCTGG	8	41979	41998	952
472685	2009	2028	CCACCCCCATCCTCATCCTG	39	41980	41999	953
472686	2011	2030	TGCCACCCCCATCCTCATCC	46	41982	42001	954
472687	2012	2031	TTGCCACCCCCATCCTCATC	48	41983	42002	955
472688	2013	2032	ATTGCCACCCCCATCCTCAT	57	41984	42003	956
472689	2015	2034	TCATTGCCACCCCCATCCTC	43	41986	42005	957

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
5	472690	2016	2035	GTCATTGCCACCCCCATCCT	29	41987	42006	958
	472691	2017	2036	TGTCATTGCCACCCCCATCC	51	41988	42007	959
	472692	2019	2038	GGTGTGTCATTGCCACCCCCAT	74	41990	42009	960
10	472693	2079	2098	GCTCATGGTGGCGGCATCCT	77	42050	42069	961
	472694	2080	2099	AGCTCATGGTGGCGGCATCC	66	42051	42070	962
	472695	2082	2101	CTAGCTCATGGTGGCGGCAT	65	42053	42072	963
	472696	2083	2102	CCTAGCTCATGGTGGCGGCA	68	42054	42073	964
	472697	2085	2104	CACCTAGCTCATGGTGGCGG	49	42056	42075	965
15	472698	2086	2105	CCACCTAGCTCATGGTGGCG	44	42057	42076	966
	472699	2088	2107	CTCCACCTAGCTCATGGTGG	18	42059	42078	967
	472700	2089	2108	ACTCCACCTAGCTCATGGTG	61	42060	42079	968
	472701	2090	2109	TACTCCACCTAGCTCATGGT	46	42061	42080	969
20	472702	2092	2111	GTTACTCCACCTAGCTCATG	51	42063	42082	970
	472703	2093	2112	AGTTACTCCACCTAGCTCAT	58	42064	42083	971
	472704	2094	2113	CAGTTACTCCACCTAGCTCA	66	42065	42084	972
	472705	2095	2114	CCAGTTACTCCACCTAGCTC	80	42066	42085	973
	472706	2097	2116	AACCAGTTACTCCACCTAGC	71	42068	42087	974
25	472707	2098	2117	AAACCAGTTACTCCACCTAG	68	42069	42088	975
	472708	2100	2119	AAAAACCAGTTACTCCACCT	67	42071	42090	976
	472709	2101	2120	GAAAAACCAGTTACTCCACC	68	42072	42091	977
	472710	2103	2122	AAGAAAAACCAGTTACTCCA	53	42074	42093	978
	472711	2104	2123	CAAGAAAAACCAGTTACTCC	61	42075	42094	979
30	472712	2106	2125	CCCAAGAAAAACCAGTTACT	67	42077	42096	980
	472713	2107	2126	ACCCAAGAAAAACCAGTTAC	71	42078	42097	981
	472714	2108	2127	CACCCAAGAAAAACCAGTTA	56	42079	42098	982
	472715	2109	2128	CCACCCAAGAAAAACCAGTT	61	42080	42099	983
35	472716	2111	2130	AGCCACCCAAGAAAAACCAG	62	42082	42101	984
	472717	2112	2131	CAGCCACCCAAGAAAAACCA	69	42083	42102	985
	472718	2114	2133	ATCAGCCACCCAAGAAAAAC	58	42085	42104	986
	472719	2115	2134	CATCAGCCACCCAAGAAAAA	46	42086	42105	987
	472720	2116	2135	TCATCAGCCACCCAAGAAAA	64	42087	42106	988
40	472721	2118	2137	TGTCATCAGCCACCCAAGAA	48	42089	42108	989
	472722	2119	2138	ATGTCATCAGCCACCCAAGA	50	42090	42109	990
	472723	2121	2140	CCATGTCATCAGCCACCCA	79	42092	42111	991
	472724	2122	2141	TCCATGTCATCAGCCACCCA	79	42093	42112	992
	472725	2123	2142	ATCCATGTCATCAGCCACCC	83	42094	42113	993
45	472726	2124	2143	CATCCATGTCATCAGCCACC	80	42095	42114	994
	472727	2126	2145	TGCATCCATGTCATCAGCCA	81	42097	42116	995
	472728	2127	2146	CTGCATCCATGTCATCAGCC	78	42098	42117	996
	413319	2128	2147	GCTGCATCCATGTCATCAGC	74	42099	42118	154
	472729	2129	2148	TGCTGCATCCATGTCATCAG	80	42100	42119	997
50	472730	2130	2149	GTGCTGCATCCATGTCATCA	68	42101	42120	998
	472731	2132	2151	CTGTGCTGCATCCATGTCAT	64	42103	42122	999
	472732	2133	2152	TCTGTGCTGCATCCATGTCA	80	42104	42123	1000
	472733	2134	2153	GTCTGTGCTGCATCCATGTC	83	42105	42124	1001
	472734	2135	2154	AGTCTGTGCTGCATCCATGT	68	42106	42125	1002
55	472735	2137	2156	TGAGTCTGTGCTGCATCCAT	71	42108	42127	1003
	472736	2138	2157	CTGAGTCTGTGCTGCATCCA	78	42109	42128	1004
	472737	2139	2158	GCTGAGTCTGTGCTGCATCC	80	42110	42129	1005
	472738	2140	2159	GGCTGAGTCTGTGCTGCATC	84	42111	42130	1006
	472739	2141	2160	AGGCTGAGTCTGTGCTGCAT	76	42112	42131	1007
60	472740	2142	2161	AAGGCTGAGTCTGTGCTGCA	81	42113	42132	1008

Tabla 18

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
413433	n/a	n/a	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	89	32431	32450	425
411901	695	714	GTCAGCAGGTTGTGTGTCTT	64	37223	37242	64
472741	2144	2163	CCAAGGCTGAGTCTGTGCTG	60	42115	42134	1009
472742	2145	2164	GCCAAGGCTGAGTCTGTGCT	63	42116	42135	1010
472743	2147	2166	AGGCCAAGGCTGAGTCTGTG	55	42118	42137	1011
472744	2148	2167	CAGGCCAAGGCTGAGTCTGT	39	42119	42138	1012
472745	2150	2169	TCCAGGCCAAGGCTGAGTCT	56	42121	42140	1013
472746	2151	2170	CTCCAGGCCAAGGCTGAGTC	62	42122	42141	1014
472747	2152	2171	GCTCCAGGCCAAGGCTGAGT	77	42123	42142	1015
472748	2153	2172	TGCTCCAGGCCAAGGCTGAG	43	42124	42143	1016
472749	2155	2174	TGTGCTCCAGGCCAAGGCTG	63	42126	42145	1017
472750	2156	2175	ATGTGCTCCAGGCCAAGGCT	69	42127	42146	1018
472751	2181	2200	AGGTAACCTGAGGCCACCAG	35	42152	42171	1019
472752	2183	2202	GAAGGTAAACTGAGGCCACC	72	42154	42173	1020
472753	2184	2203	GGAAGGTAAACTGAGGCCAC	45	42155	42174	1021
472754	2214	2233	TCTTCCTCACATCCAGAATC	49	42185	42204	1022
472755	2215	2234	CTCTTCCTCACATCCAGAAT	62	42186	42205	1023
472756	2237	2256	CAGGCCCTTCTGAAGAGGG	73	42208	42227	1024
472757	2238	2257	CCAGGCCCTTCTGAAGAGG	68	42209	42228	1025
472758	2240	2259	GGCCAGGCCCTTCTGAAGA	41	42211	42230	1026
472759	2241	2260	AGGCCAGGCCCTTCTGAAG	51	42212	42231	1027
472760	2243	2262	GAAGGCCAGGCCCTTCTGA	32	42214	42233	1028
472761	2244	2263	AGAAGGCCAGGCCCTTCTG	28	42215	42234	1029
472762	2245	2264	CAGAAGGCCAGGCCCTTCT	24	42216	42235	1030
472763	2247	2266	CTCAGAAGGCCAGGCCCTT	54	42218	42237	1031
472764	2248	2267	GCTCAGAAGGCCAGGCCCT	72	42219	42238	1032
472765	2250	2269	CTGCTCAGAAGGCCAGGCC	60	42221	42240	1033
472766	2251	2270	GCTGCTCAGAAGGCCAGGCC	81	42222	42241	1034
472767	2253	2272	CTGCTGCTCAGAAGGCCAGG	51	42224	42243	1035
472768	2254	2273	TCTGCTGCTCAGAAGGCCAG	79	42225	42244	1036
472769	2255	2274	ATCTGCTGCTCAGAAGGCCA	63	42226	42245	1037
472770	2256	2275	AATCTGCTGCTCAGAAGGCC	69	42227	42246	1038
472771	2258	2277	CTAATCTGCTGCTCAGAAGG	57	42229	42248	1039
472772	2259	2278	ACTAATCTGCTGCTCAGAAG	63	42230	42249	1040
472773	2260	2279	AACTAATCTGCTGCTCAGAA	52	42231	42250	1041
472774	2261	2280	GACTAATCTGCTGCTCAGA	45	42232	42251	1042
472775	2262	2281	GGACTAATCTGCTGCTCAG	70	42233	42252	1043
472776	2263	2282	TGGACTAATCTGCTGCTCA	73	42234	42253	1044
472777	2264	2283	TTGGACTAATCTGCTGCTC	70	42235	42254	1045
472778	2266	2285	CTTTGGACTAATCTGCTGC	69	42237	42256	1046
472779	2267	2286	GCTTTGGACTAATCTGCTG	70	42238	42257	1047
472780	2268	2287	TGCTTTGGACTAATCTGCT	76	42239	42258	1048
472781	2269	2288	CTGCTTTGGACTAATCTGC	71	42240	42259	1049
472782	2270	2289	CCTGCTTTGGACTAATCTG	55	42241	42260	1050
472783	2272	2291	CACCTGCTTTGGACTAATC	65	42243	42262	1051
472784	2273	2292	CCACCTGCTTTGGACTAAT	78	42244	42263	1052
472785	2275	2294	GGCCACCTGCTTTGGACTA	66	42246	42265	1053
472786	2276	2295	GGGCCACCTGCTTTGGACT	67	42247	42266	1054
472787	2296	2315	AAAGTGAGGCTTGGGTTCCG	58	42267	42286	1055
472788	2297	2316	AAAAGTGAGGCTTGGGTTCCG	54	42268	42287	1056
472789	2299	2318	AGAAAAGTGAGGCTTGGGTT	65	42270	42289	1057
472790	2300	2319	CAGAAAAGTGAGGCTTGGGT	61	42271	42290	1058
472791	2302	2321	CACAGAAAAGTGAGGCTTGG	70	42273	42292	1059
472792	2303	2322	GCACAGAAAAGTGAGGCTTG	81	42274	42293	1060
472793	2305	2324	AGGCACAGAAAAGTGAGGCT	82	42276	42295	1061

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
472794	2306	2325	AAGGCACAGAAAAGTGAGGC	58	42277	42296	1062
472795	2308	2327	GGAAGGCACAGAAAAGTGAG	29	42279	42298	1063
472796	2309	2328	AGGAAGGCACAGAAAAGTGA	24	42280	42299	1064
472797	2311	2330	TCAGGAAGGCACAGAAAAGT	67	42282	42301	1065
472798	2312	2331	CTCAGGAAGGCACAGAAAAG	32	42283	42302	1066
472799	2314	2333	CCCTCAGGAAGGCACAGAAA	48	42285	42304	1067
472800	2315	2334	CCCCTCAGGAAGGCACAGAA	55	42286	42305	1068
472801	2316	2335	CCCCCTCAGGAAGGCACAGA	57	42287	42306	1069
472802	2318	2337	AACCCCTCAGGAAGGCACA	57	42289	42308	1070
472803	2319	2338	CAACCCCTCAGGAAGGCAC	63	42290	42309	1071
472804	2320	2339	CCAACCCCTCAGGAAGGCA	66	42291	42310	1072
472805	2321	2340	CCCAACCCCTCAGGAAGGC	67	42292	42311	1073
472806	2322	2341	GCCCAACCCCTCAGGAAGG	1	42293	42312	1074
472807	2372	2391	CTCATCAAGAGATAACAGAA	47	42343	42362	1075
472808	2374	2393	ATCTCATCAAGAGATAACAG	56	42345	42364	1076
472809	2375	2394	GATCTCATCAAGAGATAACA	48	42346	42365	1077
472810	2377	2396	ATGATCTCATCAAGAGATAA	69	42348	42367	1078
472811	2398	2417	ACAAAAGTCTGACATGGTGC	82	42369	42388	1079
472812	2400	2419	ATACAAAAGTCTGACATGGT	74	42371	42390	1080
472813	2401	2420	TATACAAAAGTCTGACATGG	52	42372	42391	1081
472814	2403	2422	CATATACAAAAGTCTGACAT	45	42374	42393	1082
472815	2404	2423	GCATATACAAAAGTCTGACA	78	42375	42394	1083
472816	2405	2424	GGCATATACAAAAGTCTGAC	81	42376	42395	1084

Tabla 19

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 3-10-4 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
496047	1000	1016	CATTCTTGCCAGGCATG	42	38153	38169	1102
496048	1003	1019	CTGCATTCTTGCCAGGC	61	38156	38172	1103
496049	1004	1020	ACTGCATTCTTGCCAGG	43	38157	38173	1104
496050	1005	1021	GACTGCATTCTTGCCAG	31	38158	38174	1105
496051	1015	1031	TCCGCAGGGTGACTGCA	59	38168	38184	1106
496052	1016	1032	TTCCGCAGGGTGACTGC	60	38169	38185	1107
496053	1017	1033	GTTCCGCAGGGTGACTG	64	38170	38186	1108
496054	1096	1112	ACACTTCATTCTCTCCA	39	39143	39159	1109
496055	1097	1113	TACACTTCATTCTCTCC	39	39144	39160	1110
496056	1098	1114	GTACACTTCATTCTCTC	44	39145	39161	1111
496057	1099	1115	TGTACACTTCATTCTCT	36	39146	39162	1112
496058	1100	1116	TTGTACACTTCATTCTC	28	39147	39163	1113
496059	1101	1117	CTTGTACACTTCATTCT	35	39148	39164	1114
496060	1102	1118	GCTTGTACACTTCATT	48	39149	39165	1115
496061	1103	1119	TGCTTGTACACTTCATT	40	39150	39166	1116
496062	1104	1120	CTGCTTGTACACTTCAT	63	39151	39167	1117
496063	1105	1121	CCTGCTTGTACACTTCA	62	39152	39168	1118
496064	1106	1122	ACCTGCTTGTACACTTC	47	39153	39169	1119
496065	1107	1123	CACCTGCTTGTACACTT	39	39154	39170	1120
496066	1108	1124	TCACCTGCTTGTACACT	43	39155	39171	1121
496067	1109	1125	ATCACCTGCTTGTACAC	23	39156	39172	1122
496068	1119	1135	CTCCTCGAAGATCACCT	9	39166	39182	1123
496069	1120	1136	CCTCCTCGAAGATCAC	26	39167	39183	1124
496070	1121	1137	CCCTCCTCGAAGATCAC	25	39168	39184	1125
496071	1357	1373	TGTCTCGAAGAGCTTCACC	36	41328	41344	1126
496072	1358	1374	TTGTCTCGAAGAGCTTCAC	7	41329	41345	1127

(continuación)

(continuación)							
ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO: 1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
496073	1359	1375	CTTGTCGAAGAGCTTCA	22	41330	41346	1128
496074	1362	1378	GTGCTTGTCGAAGAGCT	44	41333	41349	1129
496075	1363	1379	TGTGCTTGTCGAAGAGC	33	41334	41350	1130
496076	1364	1380	TTGTGCTTGTCGAAGAG	10	41335	41351	1131
496077	1410	1426	TCAGTTCACCTCCAGGA	11	41381	41397	1132
496078	1411	1427	CTCAGTTCACCTCCAGG	11	41382	41398	1133
496079	1412	1428	GCTCAGTTCACCTCCAG	25	41383	41399	1134
496080	1413	1429	GGCTCAGTTCACCTCCA	56	41384	41400	1135
496081	1502	1518	TAACCCACAGACACCCA	61	41473	41489	1136
496082	1503	1519	ATAACCCACAGACACCC	55	41474	41490	1137
496083	1504	1520	AATAACCCACAGACACC	59	41475	41491	1138
496084	1627	1643	AGATTTAGCCACCACCT	17	41598	41614	1139
496085	1628	1644	CAGATTTAGCCACCACC	58	41599	41615	1140
496086	1629	1645	CCAGATTTAGCCACCAC	60	41600	41616	1141
496087	1630	1646	CCCAGATTTAGCCACCA	62	41601	41617	1142
496088	1631	1647	GCCCAGATTTAGCCACC	28	41602	41618	1143
496089	1853	1869	AGAGAAACTGGTCCTGC	0	41824	41840	1144
496090	1854	1870	CAGAGAAACTGGTCCTG	0	41825	41841	1145
496091	1855	1871	GCAGAGAAACTGGTCCT	42	41826	41842	1146
496092	2123	2139	CATGTCATCAGCCACCC	52	42094	42110	1147
496093	2124	2140	CCATGTCATCAGCCACC	62	42095	42111	1148
496094	2125	2141	TCCATGTCATCAGCCAC	60	42096	42112	1149
496095	2134	2150	TGTGCTGCATCCATGTC	53	42105	42121	1150
496096	2135	2151	CTGTGCTGCATCCATGT	21	42106	42122	1151
496097	2136	2152	TCTGTGCTGCATCCATG	33	42107	42123	1152
496098	2140	2156	TGAGTCTGTGCTGCATC	60	42111	42127	1153
496099	2141	2157	CTGAGTCTGTGCTGCAT	58	42112	42128	1154
496100	2142	2158	GCTGAGTCTGTGCTGCA	72	42113	42129	1155
496101	2305	2321	CACAGAAAAGTGAGGCT	53	42276	42292	1156
496102	2306	2322	GCACAGAAAAGTGAGGC	49	42277	42293	1157
496103	2307	2323	GGCACAGAAAAGTGAGG	28	42278	42294	1158
496104	2398	2414	AAAGTCTGACATGGTGC	65	42369	42385	1159
496105	2399	2415	AAAAGTCTGACATGGTG	54	42370	42386	1160
496106	2400	2416	CAAAAGTCTGACATGGT	39	42371	42387	1161
496036	474	490	GACCCACTGGAGCACTG	49	25600	25616	1091
496037	475	491	GGACCCACTGGAGCACT	76	25601	25617	1092
496038	476	492	AGGACCCACTGGAGCAC	72	25602	25618	1093
496039	553	569	CAGCGATGAGCCAGCAA	67	31120	31136	1094
496040	554	570	ACAGCGATGAGCCAGCA	67	31121	31137	1095
496041	555	571	CACAGCGATGAGCCAGC	78	31122	31138	1096
496042	556	572	GCACAGCGATGAGCCAG	61	31123	31139	1097
496043	557	573	AGCACAGCGATGAGCCA	70	31124	31140	1098
496044	558	574	GAGCACAGCGATGAGCC	48	31125	31141	1099
496045	998	1014	TTCTTGCCAGGCATGGA	39	38151	38167	1100
496046	999	1015	ATTCTTGCCAGGCATGG	31	38152	38168	1101
413433	n/a	n/a	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	68	32431	32450	425
496107	n/a	n/a	CAGGGCCCTTTCCAGAA	34	10044	10060	1085
496108	n/a	n/a	ACAGGGCCCTTTCCAGA	39	10045	10061	1086
496109	n/a	n/a	CACAGGGCCCTTTCCAG	39	10046	10062	1087
496110	n/a	n/a	CGAATATCCCTAATAAC	14	10210	10226	1088
496111	n/a	n/a	TCGAATATCCCTAATAA	9	10211	10227	1089
496112	n/a	n/a	CTCGAATATCCCTAATA	17	10212	10228	1090

Tabla 20

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	483876	14332	14351	GTGAGATCCCCAGAGAGGAA	26	1162
	483877	14337	14356	AAGGAGTGAGATCCCCAGAG	34	1163
	483878	14360	14379	TTCTGACCCTATTTTCCAGA	52	1164
	483879	14385	14404	CCCTCCATCCTTGAGAATCT	76	1165
10	483880	14427	14446	ATGTCACAAGTTCACAAACA	49	1166
	483881	14432	14451	CATGAATGTCACAAGTTCAC	38	1167
	483882	14437	14456	ACTAACATGAATGTCACAAG	35	1168
	483883	14442	14461	CAAGGACTAACATGAATGTC	0	1169
	483884	14447	14466	AATGACAAGGACTAACATGA	24	1170
15	483885	14452	14471	GGACAAATGACAAGGACTAA	12	1171
	483886	14457	14476	ACACAGGACAAATGACAAGG	62	1172
	483887	14462	14481	GTGTAACACAGGACAAATGA	82	1173
	483888	14467	14486	TGAATGTGTAACACAGGACA	75	1174
	483889	14503	14522	CAGGGTCTGCCACTCTCTAC	88	1175
20	483890	14508	14527	TAGAGCAGGGTCTGCCACTC	85	1176
	483891	14532	14551	TCAGTGAAGCCTTCCTGGAT	31	1177
	483892	14537	14556	CTTCCTCAGTGAAGCCTTCC	72	1178
	483893	14542	14561	AGTCCCTTCCTCAGTGAAGC	59	1179
	483894	14547	14566	CCCCAAGTCCCTTCCTCAGT	51	1180
25	483895	14648	14667	CACAGTCATCTTGTGTACAT	93	1181
	483896	14653	14672	CTCTGCACAGTCATCTTGTG	59	1182
	483897	14658	14677	GATCACTCTGCACAGTCATC	83	1183
	483898	14663	14682	GCTCAGATCACTCTGCACAG	94	1184
	483899	14668	14687	TCATTGCTCAGATCACTCTG	71	1185
30	483900	14673	14692	TCCTGTCAATTGCTCAGATCA	81	1186
	483901	14678	14697	GTCTTTCCTGTCAATTGCTCA	86	1187
	483902	14715	14734	TCAGGGTGATCAAGCTCCCC	70	1188
	483903	14720	14739	TGACCTCAGGGTGATCAAGC	75	1189
35	483904	14725	14744	TTCCCTGACCTCAGGGTGAT	49	1190
	483905	14730	14749	AAGACTTCCCTGACCTCAGG	46	1191
	483906	14735	14754	CCAGGAAGACTTCCCTGACC	65	1192
	483907	14740	14759	CTCTTCCAGGAAGACTTCCC	68	1193
	483908	14745	14764	GTCACCTCTTCCAGGAAGAC	94	1194
40	483909	14750	14769	TGAATGTACCTCTTCCAGG	84	1195
	483910	14755	14774	CGGACTGAATGTCACCTCTT	95	1196
	483911	14760	14779	AGATCCGGACTGAATGTCAC	79	1197
	483912	14765	14784	TTTCCAGATCCGGACTGAAT	79	1198
	483913	14770	14789	TCATCTTTCAGATCCGGAC	95	1199
45	483914	14775	14794	TCTATTCACTTTCCAGATC	55	1200
	483915	14802	14821	TGAATGTTCTTGCCTGTCTT	48	1201
	483916	14807	14826	GTACCTGAATGTTCTTGCCT	85	1202
	483917	14812	14831	TTCTGTACCTGAATGTTCT	71	1203
	483918	14852	14871	TGCCTCTCCCATCCAAATCT	75	1204
50	483919	14882	14901	GTTGGTCACTCAGAGGCCCT	86	1205
	483920	14953	14972	ACAGGCCCTGGATCCAGCATC	77	1206
	483921	14986	15005	TCTTCCTCCTGCTGCAGACA	86	1207
	483922	14991	15010	TCAAGTCTTCTCCTGCTGC	68	1208
55	483923	14996	15015	AGCTCTCAAGTCTTCTCCT	87	1209
	483924	15001	15020	CCATGAGCTCTCAAGTCTTC	82	1210
	483925	15006	15025	CTTTCCCATGAGCTCTCAAG	68	1211
	483926	15011	15030	GGCTCCTTTCCCATGAGCTC	77	1212
	483927	15016	15035	CACCAGGCTCCTTTCCCATG	84	1213
60	483928	15021	15040	AACTGCACCAGGCTCCTTTC	70	1214
	483929	15026	15045	AACTAACTGCACCAGGCTC	65	1215
	483930	15031	15050	CCAATAAATAAATAAATAA	36	1216
	483931	15036	15055	GGAGGCCAATAAATAAATA	37	1217
	483932	15041	15060	GTGCTGGAGGCCAATAAATA	60	1218
65	483933	15046	15065	TCAAAGTGCTGGAGGCCAAT	66	1219

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
483934	15073	15092	AGCCAGCAGCTCCATACCAG	70	1220
483935	15078	15097	AAATCAGCCAGCAGCTCCAT	56	1221
483936	15083	15102	CCCTCAAATCAGCCAGCAGC	62	1222
483937	15088	15107	TGAGGCCCTCAAATCAGCCA	52	1223
483938	15093	15112	GCCCATGAGGCCCTCAAATC	44	1224
483939	15098	15117	GCCCTGCCCCATGAGGCCCTC	44	1225
483940	15103	15122	CCTGGGCCCCATGAGG	28	1226
483941	15144	15163	GCCAAGCAGGAGCTGGACAG	35	1227
483942	15178	15197	TAGTGGCTTGCTGAGGCTGC	67	1228
483943	15183	15202	AAGGGTAGTGGCTTGCTGAG	31	1229
483944	15188	15207	TAAGGAAGGGTAGTGGCTTG	5	1230
483945	15199	15218	GAGACTGAGGGTAAGGAAGG	31	1231
483946	15204	15223	ATGAGGAGACTGAGGGTAAG	41	1232
483947	15209	15228	CATAGATGAGGAGACTGAGG	42	1233
483948	15214	15233	CATTTTCATAGATGAGGAGAC	71	1234
483949	15219	15238	TTGCTCATTTTCATAGATGAG	78	1235
483950	15224	15243	CACTTTTGCTCATTTTCATAG	74	1236
483951	15247	15266	ATAATCTGCACAGGTTCTTA	47	1237
483952	15252	15271	GCACCATAATCTGCACAGGT	92	1238
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	87	425

Tabla 21

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
483953	17938	17957	GGGTCTAGGTGAGTGAGAAA	42	1239
483954	17960	17979	ATCTGGACCTAATGTCTGCC	71	1240
483955	17965	17984	GGCCCATCTGGACCTAATGT	41	1241
483956	17970	17989	ACCTGGGCCCATCTGGACCT	61	1242
483957	18042	18061	CTCTTGGGCTCCTTGAGGCA	33	1243
483958	18047	18066	ACAGCCTCTTGGGCTCCTTG	33	1244
483959	18052	18071	TGTGAACAGCCTCTTGGGCT	49	1245
483960	18057	18076	AGAGGTGTGAACAGCCTCTT	0	1246
483961	18078	18097	GCCAGAAAGATGCCAGCTAA	67	1247
483962	18083	18102	AGAGAGCCAGAAAGATGCCA	57	1248
483963	18113	18132	AAAAGGGCCAGAATGTCTGG	24	1249
483964	18136	18155	TAAGGAATCTAAATAACTTA	21	1250
483965	18141	18160	TGTCATAAGGAATCTAAATA	16	1251
483966	18146	18165	AGGATTGTGCATAAGGAATCT	54	1252
483967	18151	18170	AATCCAGGATTGTGCATAAGG	59	1253
483968	18156	18175	GCTTTAATCCAGGATTGTCA	80	1254
483969	18161	18180	CCTTAGCTTTAATCCAGGAT	86	1255
483970	18166	18185	GTCCTCCTTAGCTTTAATCC	80	1256
483971	18171	18190	TCAGTGTCTCCTTAGCTTT	65	1257
483972	18176	18195	GGGACTCAGTGTCTCCTTA	81	1258
483973	18181	18200	TCCCTGGGACTCAGTGTCTT	77	1259
483974	18220	18239	GATTCTTACCTGCAATGAGA	36	1260
483975	18225	18244	GCTCTGATTCTTACCTGCAA	70	1261
483976	18230	18249	CCCTGGCTCTGATTCTTACC	60	1262
483977	18235	18254	TCAAACCCTGGCTCTGATTCT	70	1263
483978	18240	18259	AGGATTCAAACCCTGGCTCT	72	1264
483979	18286	18305	ATGCCTGCCCTGCCTAGGAA	75	1265
483980	18291	18310	AAATAATGCCTGCCCTGCCT	37	1266
483981	18296	18315	GGGTAAAATAATGCCTGCC	65	1267
483982	18301	18320	TTGATGGGTAAAATAATGCC	9	1268
483983	18306	18325	CCTGTTTGATGGGTAAAATA	60	1269
483984	18311	18330	CCTCTCCTGTTTGATGGGT	89	1270
483985	18316	18335	GGTGTCTCTCCTGTTTGAT	78	1271
483986	18321	18340	GCCTCGGTGTCTCTCCTGT	84	1272

(continuación)

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
483987	18326	18345	AGTAAGCCTCGGTGTCCTCT	87	1273
483988	18331	18350	TACCAAGTAAGCCTCGGTGT	87	1274
483989	18336	18355	TTAATTACCAAGTAAGCCTC	74	1275
483990	18369	18388	TTCATAAAAAAGTAAAGATCT	51	1276
483991	18374	18393	AGAGCTTCATAAAAAAGTAAA	0	1277
483992	18379	18398	AGCCAAGAGCTTCATAAAAA	87	1278
483993	18417	18436	TCACCAGATTGTTGTGGGAA	84	1279
483994	18422	18441	CTACCTCACCAGATTGTTGT	75	1280
483995	18427	18446	AATACCTACCTCACCAGATT	63	1281
483996	18432	18451	GGGCTAATACCTACCTCACC	81	1282
483997	18450	18469	TTCCTCATCTATACAGTGGG	85	1283
483998	18455	18474	TCAGCTTCCTCATCTATACA	52	1284
483999	18460	18479	AAGCTTCAGCTTCCTCATCT	35	1285
484000	18465	18484	TATACAAGCTTCAGCTTCCT	44	1286
484001	18470	18489	CTTCCTATACAAGCTTCAGC	77	1287
484002	18475	18494	AGTCACTTCCTATACAAGCT	64	1288
484003	18513	18532	AGAACCTGGCCTCTAACTCG	42	1289
484004	18581	18600	CATACTGGCATCTGGCAGGG	84	1290
484005	18586	18605	ACCTCCATACTGGCATCTGG	66	1291
484006	18591	18610	ACCTCACCTCCATACTGGCA	79	1292
484007	18747	18766	ATGAAGAAAAATAATTTGGG	0	1293
484008	18821	18840	TTAACTTCTGCTGAGGGAGA	63	1294
484009	18826	18845	GATGCTTAACTTCTGCTGAG	68	1295
484010	18831	18850	GTTAGGATGCTTAACTTCTG	78	1296
484011	18836	18855	GTTAAGTTAGGATGCTTAAC	65	1297
484012	18869	18888	ATAGGCCTGGATGCCCAAGT	78	1298
	20779	20798			
484013	18880	18899	CAGAGGCAGCTATAGGCCTG	69	1299
	20790	20809			
484014	18885	18904	TGCCTCAGAGGCAGCTATAG	30	1300
484015	18890	18909	TGTCCTGCCTCAGAGGCAGC	65	1301
484016	18895	18914	GATGATGTCCTGCCTCAGAG	61	1302
484017	18900	18919	CAGCAGATGATGTCCTGCCT	85	1303
484018	18982	19001	GGGACAGAGCTAAGACCCAA	58	1304
484019	19013	19032	GTCAAAGGTGGCTTCCTGGG	74	1305
484020	19018	19037	GAGTAGTCAAAGGTGGCTTC	78	1306
484021	19023	19042	GGAATGAGTAGTCAAAGGTG	27	1307
484022	19028	19047	AAGTTGGAATGAGTAGTCAA	14	1308
484023	19041	19060	GCTGAGAATAAAGAAGTTGG	55	1309
484024	19046	19065	TAGAAGCTGAGAATAAAGAA	36	1310
484025	19051	19070	TGAAATAGAAGCTGAGAATA	20	1311
484026	19112	19131	GGAGTTCTAATGAGGCAGAC	50	1312
484027	19117	19136	TGCAGGGAGTTCTAATGAGG	53	1313
484028	19122	19141	AGCCTTGACGGGAGTTCTAA	62	1314
484029	19127	19146	AACAAAGCCTTGACGGAGT	30	1315
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	76	425

Tabla 22

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

Inhibición de ARNm de DSG12 por gRNAs 5'-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2					
ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
84030	22439	22458	ATGGCAAGTGCTTCCGTGGG	79	1316
484031	22444	22463	ACCAAATGGCAAGTGCTTCC	82	1317
484032	22449	22468	CAAATACCAAATGGCAAGTG	34	1318
484033	22474	22493	CTGCAAGGTGGTGAGCTCTA	28	1319
484034	22513	22532	CCTCACTTCCCCTGCTGCTG	24	1320
484035	22518	22537	TGAACCCTCACTTCCCCTCT	14	1321
484036	22523	22542	CCAAGTGAACCCTCACTTCC	12	1322
484037	22528	22547	GTCTACCAAGTGAACCCTCA	20	1323

ES 2 917 181 T3

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	484038	22533	22552	ATGCAGTCTACCAAGTGAAC	39	1324
	484039	22538	22557	GGGAAATGCAGTCTACCAAG	55	1325
	484040	22543	22562	CAAGTGGGAAATGCAGTCTA	53	1326
	484041	22548	22567	GCCAACAAGTGGGAAATGCA	85	1327
10	484042	22573	22592	CCAACTACCGCCCACAGCTC	43	1328
	484043	22578	22597	CAGCCCCAACTACCGCCCAC	29	1329
	484044	22583	22602	TTATCCAGCCCCAACTACCG	10	1330
	484045	22588	22607	CTGCCTTATCCAGCCCCAAC	43	1331
	484046	22593	22612	TCACCCTGCCTTATCCAGCC	51	1332
15	484047	22713	22732	TCTTGTTCAACCCTCACCCC	45	1333
	484048	22766	22785	CTTATTAGGTGTCTTAAAT	43	1334
	484049	22771	22790	CTAAGCTTATTAGGTGTCTT	85	1335
	484050	22776	22795	CTCTGCTAAGCTTATTAGGT	69	1336
	484051	22820	22839	ACTGAGAAGACCTAAAAATT	0	1337
20	484052	22825	22844	AAACAACCTGAGAAGACCTAA	45	1338
	484053	22830	22849	AACTGAAACAACCTGAGAAGA	32	1339
	484054	22835	22854	TCCCCAACTGAAACAACCTGA	65	1340
	484055	22841	22860	GACATATCCCCAACTGAAAC	67	1341
	484056	22846	22865	CTGATGACATATCCCCAACT	71	1342
25	484057	22851	22870	TTTCACTGATGACATATCCC	69	1343
	484058	22856	22875	AGAAATTTCACTGATGACAT	56	1344
	484059	22861	22880	AGTATAGAAATTTCACTGAT	18	1345
	484060	22866	22885	GGAGGAGTATAGAAATTTCA	53	1346
	484061	22871	22890	TTGGAGGAGGAGTATAGAAA	48	1347
30	484062	22876	22895	GCAGCTTGGAGGAGGAGTAT	32	1348
	484063	22881	22900	CCCATGCAGCTTGGAGGAGG	68	1349
	484064	22886	22905	CAGCCCCCATGCAGCTTGGGA	84	1350
	484065	22891	22910	AGGGCCAGCCCCCATGCAGC	67	1351
35	484066	22916	22935	TTATCTAGCTCCCTACCTTG	57	1352
	484067	22968	22987	TGAAGCCAGTGGTTTGAGGG	30	1353
	484068	22992	23011	TGCTTCCCGTTGCAGACAGG	34	1354
	484069	23095	23114	GTCCAAACACTCAGGTAGGG	72	1355
	484070	23100	23119	CTTCAGTCCAAACACTCAGG	85	1356
40	484071	23128	23147	TTAAGTCTGAGAAACACCAC	77	1357
	484072	23133	23152	GGTGATTAAGTCTGAGAAAC	64	1358
	484073	23138	23157	CCCCAGGTGATTAAGTCTGA	73	1359
	484074	23143	23162	AAGATCCCCAGGTGATTAAG	26	1360
	484075	23148	23167	TTAACAAGATCCCCAGGTGA	22	1361
45	484076	23154	23173	TGCATTTTAACAAGATCCCC	0	1362
	484077	23159	23178	AAATCTGCATTTTAACAAGA	20	1363
	484078	23164	23183	AATCAAAATCTGCATTTTAA	40	1364
	484079	23169	23188	TACTGAATCAAAATCTGCAT	53	1365
	484080	23174	23193	GGATTTACTGAATCAAAATC	31	1366
50	484081	23179	23198	AGACTGGATTTACTGAATCA	65	1367
	484082	23184	23203	GCTCCAGACTGGATTTACTG	72	1368
	484083	23232	23251	AGCAGCATCAGCATCACCTG	79	1369
	484084	23237	23256	GGAACAGCAGCATCAGCATC	39	1370
55	484085	23242	23261	GTCTGGGAACAGCAGCATCA	90	1371
	484086	23271	23290	TACTCTAGCACTTTCCTACT	53	1372
	484087	23276	23295	AAATGTACTCTAGCACTTTC	41	1373
	484088	23281	23300	AGACAAAATGTACTCTAGCA	58	1374
	484089	23305	23324	GGCTGGATGCCCTGGCTAGA	79	1375
60	484090	23310	23329	AGGCAGGCTGGATGCCCTGG	55	1376
	484091	23315	23334	ATCTGAGGCAGGCTGGATGC	59	1377
	484092	23417	23436	ATCTTCCAGCAGCTGGCTCT	28	1378
	484093	23422	23441	AAGTCATCTTCCAGCAGCTG	41	1379
	484094	23427	23446	TGGACAAGTCATCTTCCAGC	85	1380
65	484095	23470	23489	AAGTCCAAGCACAGGCTTGA	44	1381

(continuación)

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
484096	23475	23494	AAGTGAAGTCCAAGCACAGG	39	1382
484097	23480	23499	GAGGGAAGTGAAGTCCAAGC	63	1383
484098	23547	23566	TCCTTGAGGGTCTCATAACC	66	1384
484099	23552	23571	GCTTATCCTTGAGGGTCTCA	84	1385
484100	23557	23576	CACATGCTTATCCTTGAGGG	82	1386
484101	23562	23581	TTCATCACATGCTTATCCTT	75	1387
484102	23567	23586	ATGAGTTCATCACATGCTTA	78	1388
484103	23597	23616	TCAACCTGCCCAGCAGTGGG	62	1389
484104	23641	23660	CTCTGTACACAGGACACAGT	70	1390
484105	23646	23665	AAAGGCTCTGTACACAGGAC	79	1391
484106	23651	23670	AGTGCAAAGGCTCTGTACAC	66	1392
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	86	425

Tabla 23

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	84	425
484107	26390	26409	GGCAACCTAAGGAGTGAGGG	71	1393
484108	26395	26414	TGGATGGCAACCTAAGGAGT	40	1394
484109	26400	26419	TGGCCTGGATGGCAACCTAA	57	1395
484110	26479	26498	GCTATGCTGAGAGCACAGGG	79	1396
484111	26484	26503	TACCTGCTATGCTGAGAGCA	71	1397
484112	26489	26508	GAAGCTACCTGCTATGCTGA	46	1398
484113	26494	26513	CTGAGGAAGCTACCTGCTAT	36	1399
484114	26516	26535	CAGGTTTCATCTGCCTTGACG	70	1400
484115	26521	26540	TGGAGCAGGTTTCATCTGCCT	83	1401
484116	26526	26545	TGCTCTGGAGCAGGTTTCATC	81	1402
484117	26531	26550	TGTGATGCTCTGGAGCAGGT	80	1403
484118	26536	26555	CACTCTGTGATGCTCTGGAG	74	1404
484119	26541	26560	GAATGCACTCTGTGATGCTC	68	1405
484120	26566	26585	CAGAGGGACTGGCTCACAGG	21	1406
484121	26590	26609	TACAGTCCCGAAGAGTGGGT	38	1407
484122	26595	26614	GCCTATACAGTCCCGAAGAG	51	1408
484123	26600	26619	TACCAGCCTATACAGTCCCG	60	1409
484124	26605	26624	TCCCCTACCAGCCTATACAG	59	1410
484125	26610	26629	GATGATCCCCTACCAGCCTA	68	1411
484126	26615	26634	GTCTGATGATCCCCTACCA	80	1412
484127	26620	26639	GGTAAGTCCTGATGATCCCC	86	1413
484128	26625	26644	GACATGGTAAGTCCTGATGA	54	1414
484129	26630	26649	GCACTGACATGGTAAGTCCT	87	1415
484130	26635	26654	GCTCAGCACTGACATGGTAA	85	1416
484131	26640	26659	CAGCTGCTCAGCACTGACAT	80	1417
484132	26645	26664	AAGGACAGCTGCTCAGCACT	60	1418
484133	26711	26730	GTGAAGTTCTATCCCTTGGC	89	1419
484134	26716	26735	CACCTGTGAAGTTCTATCCC	69	1420
484135	26721	26740	TTTCTCACCTGTGAAGTTCT	79	1421
484136	26755	26774	AGCAGGTAGTTGATGAACCT	70	1422
484137	26778	26797	TGCCATTTAATGAGCTTCAC	86	1423
484138	26783	26802	AACTCTGCCATTTAATGAGC	55	1424
484139	26788	26807	ATCCCAACTCTGCCATTTAA	81	1425
484140	26811	26830	GAATGCACTGAGTTTCTGCT	89	1426
484141	26849	26868	CACTAATTCTGGGCTTCCAG	87	1427
484142	26854	26873	CAGTTCACTAATTCTGGGCT	79	1428
484143	26859	26878	AGCCCCAGTTCACTAATTCT	52	1429
484144	26864	26883	GTTTCAGCCCCAGTTCACTA	54	1430
484145	26869	26888	TGGCTGTTTCAGCCCCAGTT	70	1431
484146	26874	26893	AAGACTGGCTGTTTCAGCCC	79	1432

(continuación)

(continuación)					
ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
484147	26879	26898	AGGTGAAGACTGGCTGTTTC	76	1433
484148	26884	26903	CCTAAAGGTGAAGACTGGCT	91	1434
484149	26889	26908	TTGGGCCTAAAGGTGAAGAC	64	1435
484150	26894	26913	CGTTCTTGGGCCTAAAGGTG	57	1436
484151	26899	26918	AAGCCCGTTCTTGGGCCTAA	23	1437
484152	26926	26945	TTAAGGGTTCATGGATCCCC	66	1438
484153	26931	26950	TAATTTTAAGGGTTCATGGA	29	1439
484154	27005	27024	CTGTAAGACTTTGAGGACAG	60	1440
484155	27010	27029	TGTCCCTGTAAGACTTTGAG	43	1441
484156	27046	27065	GTTCTTCCAACCAAGTGTTC	84	1442
484157	27051	27070	GCTCAGTTCCTCCAACCAAGT	94	1443
484158	27056	27075	AGTTTGCTCAGTTCCTCCAA	85	1444
484159	27061	27080	TGTTTAGTTTGCTCAGTTC	68	1445
484160	27101	27120	AAATGCAAGCCATGTTAGGG	54	1446
484161	27106	27125	TGGCCAAATGCAAGCCATGT	72	1447
484162	27111	27130	GTAAGTGGCCAAATGCAAGC	67	1448
484163	27116	27135	TTCTAGTAGGCTGGCCAAATG	57	1449
484164	27174	27193	CAGGCCTCCACTTCCTTTTT	66	1450
484165	27211	27230	TCTTCTCATGTGACCCCAAG	69	1451
484166	27216	27235	TACTTTCTTCTCATGTGACC	59	1452
484167	27221	27240	CCCAGTACTTTCTTCTCATG	85	1453
484168	27226	27245	CTGGTCCCAGTACTTTCTTC	63	1454
484169	27231	27250	TTGTCCTGGTCCCAGTACTT	86	1455
484170	27236	27255	GGTTCTTGTCTGGTCCCAG	90	1456
484171	27241	27260	CCCTGGGTTCTTGTCTGGT	82	1457
484172	27246	27265	GGAGTCCCTGGGTTCTTGTG	74	1458
484173	27251	27270	AGGCTGGAGTCCCTGGGTTT	53	1459
484174	27256	27275	CTGGGAGGCTGGAGTCCCTG	55	1460
484175	27352	27371	ACCAGCCAGGCCAGACCCA	34	1461
484176	27357	27376	TCCCTACCAGCCAGGCCAG	17	1462
484177	27362	27381	TCAGCTCCCTACCAGCCAGG	47	1463
484178	27367	27386	GCTGCTCAGCTCCCTACCAG	74	1464
484179	27372	27391	TACAAGCTGCTCAGCTCCCT	67	1465
484180	27377	27396	TGTTCTACAAGCTGCTCAGC	73	1466
484181	27382	27401	GCTGGTGTCTACAAGCTGC	92	1467
484182	27387	27406	CGTGAGTGGTGTTCTACAA	80	1468
484183	27437	27456	TCTGATCAATTATTAACCTA	21	1469

Tabla 24

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

Inhibición de ARNm de BCRP2 por gálicos 6'-10'-5' MOE análogos a la SEQ ID NO: 2					
ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
484184	29480	29499	TGGATGTAGACTCTCCATGA	61	1470
484185	29485	29504	AAGGCTGGATGTAGACTCTC	72	1471
484186	29490	29509	AAGATAAGGCTGGATGTAGA	28	1472
484187	29495	29514	GGGAGAAGATAAGGCTGGAT	50	1473
484188	29500	29519	CCCATGGGAGAAGATAAGGC	62	1474
484189	29505	29524	GGTTTCCCATGGGAGAAGAT	50	1475
484190	29538	29557	CATGCTCTCTTCTCACCATG	71	1476
484191	29543	29562	GATGTCATGCTCTCTTCTCA	66	1477
484192	29548	29567	CTCTGGATGTCATGCTCTCT	82	1478
484193	29570	29589	CCAGGTGCTGTAGGCTGCCT	84	1479
484194	29575	29594	TGGTCCCAGGTGCTGTAGGC	75	1480
484195	29580	29599	CCTGGTGGTCCCAGGTGCTG	62	1481
484196	29607	29626	AGGCCAACCCCTTGCTGTGTG	63	1482
484197	29612	29631	AAGGGAGGCCAACCCCTTGCT	60	1483
484198	29635	29654	TAGGACTTTTTCCACTGCC	72	1484
484199	29640	29659	CCTTCTAGGACTTTTTCCAC	41	1485
484200	29663	29682	GTTTGGTGGGAGAAGCATGG	25	1486

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	484201	29668	29687	CTCATGTTTTGGTGGGAGAAG	45	1487
	484202	29673	29692	AGGTACTCATGTTTGGTGGG	77	1488
	484203	29678	29697	GCAGCAGGTACTCATGTTTG	86	1489
	484204	29683	29702	CAAGGGCAGCAGGTACTCAT	81	1490
10	484205	29762	29781	ACATATCATCTCTTGCCTGT	59	1491
	484206	29767	29786	TATCTACATATCATCTCTTG	31	1492
	484207	29772	29791	CATACTATCTACATATCATC	10	1493
	484208	29777	29796	AATATCATACTATCTACATA	21	1494
	484209	29782	29801	TCCCCAATATCATACTATCT	84	1495
15	484210	29804	29823	ACCTCAGCTCTTCAAGAAGT	61	1496
	484211	29809	29828	CTCAGACCTCAGCTCTTCAA	76	1497
	484212	29814	29833	CCTATCTCAGACCTCAGCTC	58	1498
	484213	29819	29838	TAAGGCCTATCTCAGACCTC	66	1499
	484214	29824	29843	ACCTTTAAGGCCTATCTCAG	4	1500
20	484215	29829	29848	ACCCAACCTTTAAGGCCTAT	86	1501
	484216	29834	29853	TTTTTACCCAACCTTTAAGG	53	1502
	484217	29839	29858	TCCATTTTTTACCCAACCTT	87	1503
	484218	29844	29863	CTCTTTCCATTTTTTACCCA	80	1504
	484219	29849	29868	CTTCTCTCTTCCATTTTTT	75	1505
25	484220	29854	29873	CAGGGCTTCTCTCTTCCAT	83	1506
	484221	29859	29878	CTCAGCAGGGCTTCTCTCTT	66	1507
	484222	29864	29883	CTGCCCTCAGCAGGGCTTCT	0	1508
	484223	29869	29888	ACTAGCTGCCCTCAGCAGGG	28	1509
	484224	29902	29921	TTGTGCCATGCCCTGCTTTAT	39	1510
30	484225	30358	30377	GCAGAGCCCATCAGCCTCCC	44	1511
	484226	30363	30382	AAAGCGCAGAGCCCATCAGC	48	1512
	484227	30407	30426	CTGGCTCCCTTCCAACATAA	64	1513
	484228	30412	30431	GAGGGCTGGCTCCCTTCCAA	41	1514
	484229	30417	30436	AGGAGGAGGGCTGGCTCCCT	12	1515
35	484230	30422	30441	TGCCCAGGAGGAGGGCTGGC	4	1516
	484231	30483	30502	TAGGCTTTAGAAATTCACCA	91	1517
	484232	30514	30533	CAGGTCTGACTCTACAGTCC	78	1518
	484233	30519	30538	AAACACAGGTCTGACTCTAC	55	1519
40	484234	30524	30543	GATTCAAACACAGGTCTGAC	62	1520
	484235	30529	30548	GCCAGGATTCAAACACAGGT	82	1521
	484236	30534	30553	GCAGAGCCAGGATTCAAACA	55	1522
	484237	30539	30558	CAGTGGCAGAGCCAGGATTC	66	1523
	484238	30544	30563	CAGGACAGTGGCAGAGCCAG	27	1524
45	484239	30549	30568	CCCAGCAGGACAGTGGCAGA	39	1525
	484240	30554	30573	GGTCACCCAGCAGGACAGTG	65	1526
	484241	30559	30578	CCCAAGGTCACCCAGCAGGA	76	1527
	484242	30564	30583	ACTTGCCCAAGGTCACCCAG	68	1528
	484243	30569	30588	AGATAACTTGCCCAAGGTCA	62	1529
50	484244	30610	30629	TTGCCCATTTTAGAGATAA	26	1530
	484245	30615	30634	TGACTTTGCCCATTTTAGA	0	1531
	484246	30621	30640	GCAGGGTGACTTTGCCCAT	35	1532
	484247	30644	30663	TGAGCCACTGTCTCAAGTGT	42	1533
	484248	30669	30688	TGCCTCTGCATCTCAAGACT	75	1534
55	484249	30674	30693	CCCAGTGCCTCTGCATCTCA	83	1535
	484250	30712	30731	CCAGCCCAGACACTGTGGAT	60	1536
	484251	30717	30736	AGCACCCAGCCCAGACACTG	59	1537
	484252	30749	30768	TACTGTCCCCTCCTTGTGTG	16	1538
60	484253	30773	30792	TTCAGCTTCTTGTGAAGCTG	0	1539
	484254	30778	30797	TAGGCTTCAGCTTCTTGTGA	25	1540
	484255	30783	30802	GGAGATAGGCTTCAGCTTCT	58	1541
	484256	30788	30807	CCAAAGGAGATAGGCTTCAG	49	1542
	484257	30887	30906	AGCAGATTCTGGGACAAGA	62	1543
65	484258	30922	30941	GAGAAATAGCTACAGGAATG	36	1544

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
484259	30927	30946	ACCCTGAGAAATAGCTACAG	22	1545
484260	30932	30951	CACAAACCCTGAGAAATAGC	0	1546
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	88	425

Tabla 25

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
484261	32253	32272	AAGACTGGGCTTAGGCTAAG	50	1547
484262	32303	32322	TCAGGAAAAGGAGAAGGAAC	36	1548
484263	32336	32355	AGCTTCAAATTTTCTGCAGT	72	1549
484264	32399	32418	AGTTTCTTTACCTCCAAAAT	48	1550
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	87	425
423463	32432	32451	AGCCTGGACAAGTCCTGCC	90	467
423464	32433	32452	CAGCCTGGACAAGTCCTGCC	86	468
423465	32434	32453	GCAGCCTGGACAAGTCCTGC	74	469
484265	32436	32455	ATGCAGCCTGGACAAGTCCT	74	1551
484266	32441	32460	AGACTATGCAGCCTGGACAA	63	1552
484267	32446	32465	ATACTAGACTATGCAGCCTG	82	1553
484268	32451	32470	CCATCATACTAGACTATGCA	87	1554
484269	32456	32475	TGTTGCCATCATACTAGACT	83	1555
484270	32461	32480	TGCAATGTTGCCATCATACT	89	1556
484271	32466	32485	GTGGTTGCAATGTTGCCATC	90	1557
484272	32471	32490	GGATGGTGGTTGCAATGTTG	55	1558
484273	32476	32495	AGCCTGGATGGTGGTTGCAA	86	1559
484274	32481	32500	CAATAAGCCTGGATGGTGGT	79	1560
484275	32486	32505	GAATTCAATAAGCCTGGATG	66	1561
484276	32510	32529	TCAGTGGAAAAGAACCTGGG	71	1562
484277	32515	32534	GGAAATCAGTGGAAGAAGAAC	55	1563
484278	32520	32539	CAGTAGGAAATCAGTGGAAGA	54	1564
484279	32525	32544	ACAGGCAGTAGGAAATCAGT	51	1565
484280	32530	32549	GAGAAACAGGCAGTAGGAAA	56	1566
484281	32586	32605	GACCCAGGAAGCTGGAATCA	66	1567
484282	32591	32610	AGGGAGACCCAGGAAGCTGG	60	1568
484283	32619	32638	ACTGAGATCTCCAGCAGCAA	90	1569
484284	32645	32664	AATGGAGTGACAGGGCAGGA	82	1570
484285	32670	32689	AGGGAGCAATGGTGGCAGGT	71	1571
484286	32675	32694	TGGACAGGGAGCAATGGTGG	46	1572
484287	32680	32699	TGCACTGGACAGGGAGCAAT	36	1573
484288	32685	32704	AGCCCTGCACTGGACAGGGA	41	1574
484289	32706	32725	TTGTGTCCCCATGCCAGCA	58	1575
484290	32711	32730	CTGACTTGTGTCCCCATGCC	78	1576
484291	32716	32735	CAGGGCTGACTTGTGTCCCC	52	1577
484292	32752	32771	ACAAAGTCTATCAGGATGCA	83	1578
484293	32757	32776	AAGTGACAAAGTCTATCAGG	83	1579
484294	32781	32800	GTCTGCCCATGGCCCCATGG	31	1580
484295	32786	32805	AGAAAGTCTGCCCATGGCCC	45	1581
484296	32791	32810	GCTTGAGAAAGTCTGCCCAT	35	1582
484297	32796	32815	AGCAGGCTTGAGAAAGTCTG	18	1583
484298	32801	32820	GGCTCAGCAGGCTTGAGAAA	60	1584
484299	32806	32825	GATGAGGCTCAGCAGGCTTG	68	1585
484300	32811	32830	TTGCAGATGAGGCTCAGCAG	48	1586
484301	32816	32835	CCATTTTGCAGATGAGGCTC	80	1587
484302	32821	32840	CAGCTCCATTTTGCAGATGA	77	1588
484303	32878	32897	AGAACAGTCTATCATCACTC	34	1589
484304	32899	32918	GAGGTGAGAGAGAAAGCAGA	11	1590
484305	32904	32923	CCCCTGAGGTGAGAGAGAAA	46	1591
484306	32909	32928	CCTGGCCCCTGAGGTGAGAG	38	1592
484307	32914	32933	TGGAGCCTGGCCCCTGAGGT	12	1593

(continuación)

(continúa)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
484308	32919	32938	AACACTGGAGCCTGGCCCCCT	18	1594
484309	32924	32943	CAGAGAACACTGGAGCCTGG	35	1595
484310	32929	32948	GGCAACAGAGAACACTGGAG	62	1596
484311	32934	32953	ACAGTGGCAACAGAGAACAC	0	1597
484312	32940	32959	CAGGCCACAGTGGCAACAGA	3	1598
484313	32945	32964	AGGACCAGGCCACAGTGGCA	31	1599
484314	32950	32969	TCCAGAGGACCAGGCCACAG	22	1600
484315	32973	32992	GGGCTACTGGCCTCCTGGAG	47	1601
484316	33038	33057	CAAAGGACACCTGCCTGTCC	46	1602
484317	33043	33062	GATAGCAAAGGACACCTGCC	48	1603
484318	33065	33084	TCTTTTGGGAAGGGTGGAGAT	16	1604
484319	33070	33089	TTGGTTCTTTTGGGAAGGGTG	62	1605
484320	33096	33115	GATGTGAGAAGGACACAGGG	79	1606
484321	33101	33120	ACAGAGATGTGAGAAGGACA	77	1607
484322	33106	33125	TTGGAACAGAGATGTGAGAA	71	1608
484323	33111	33130	ACTTCTTGGAAACAGAGATGT	69	1609
484324	33161	33180	GCCCTCACAGGGCCAGGTTG	77	1610
484325	33170	33189	CCCCAGGGAGCCCTCACAGG	68	1611
484326	33175	33194	TAGTGCCCCAGGGAGCCCTC	51	1612
484327	33180	33199	TGTCCTAGTGCCCCAGGGAG	86	1613
484328	33217	33236	TCAACACCCCAGCCTGCCTC	56	1614
484329	33222	33241	GAGGCTCAACACCCCAGCCT	47	1615
484330	33360	33379	AGGAGGGTCACACACACCCC	56	1616
484331	33388	33407	GCAAGAGGCCAGGAAAAGGG	53	1617
484332	33393	33412	TACTGGCAAGAGGCCAGGAA	53	1618
484333	33398	33417	ATGATTACTGGCAAGAGGCC	45	1619
484334	33403	33422	ATTACATGATTACTGGCAAG	30	1620

Tabla 26

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	94	425
484335	35661	35680	AAAATATACATGCTCTTTT	52	1621
484336	35666	35685	ACTCAAAAATATACATGCTC	88	1622
484337	35671	35690	TTTCTACTCAAAAATATACA	28	1623
484338	35676	35695	TCCTTTTTCTACTCAAAAAT	64	1624
484339	36215	36234	TTCTGATTAGAAAAATAATA	15	1625
484340	36220	36239	TTTTATTCTGATTAGAAAAA	33	1626
484341	36243	36262	TATTCTGCTCATAAAAACAT	44	1627
484342	36248	36267	AAGGGTATTCTGCTCATAAA	78	1628
484343	36253	36272	TGAGTAAGGGTATTCTGCTC	89	1629
484344	36258	36277	GACAATGAGTAAGGGTATTC	88	1630
484345	36263	36282	AGAGAGACAATGAGTAAGGG	46	1631
484346	36268	36287	GGCTGAGAGAGACAATGAGT	72	1632
484347	36318	36337	AGCCTGTGACACCTACCCTG	68	1633
484348	36354	36373	ATGCAGTGTCCCTAAACCCT	82	1634
484349	36359	36378	GGGTGATGCAGTGTCCCTAA	73	1635
484350	36409	36428	TGGCTTCCTCAGGGCCCACC	90	1636
484351	36454	36473	CCTGACCTGTGGTACTAAGG	68	1637
484352	36512	36531	AGCCCTGTGCCAGCCAGCCT	74	1638
484353	36517	36536	GCGACAGCCCTGTGCCAGCC	92	1639
484354	36522	36541	GACAAGCGACAGCCCTGTGC	60	1640
484355	36573	36592	CCACAGTCAGCTGGGCTCAG	72	1641
484356	36578	36597	CTTTCCACAGTCAGCTGGG	70	1642
484357	36583	36602	GGAACCTTTCCACAGTCAG	89	1643
484358	36588	36607	CAAATGGAACCTTTCCACA	56	1644
484359	36617	36636	GGCCTGGAAAAGGGGACACTG	71	1645

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
484360	36622	36641	CCCCTGGCCTGGAAAAGGGA	48	1646
484361	36627	36646	CTACTCCCCTGGCCTGGAAA	21	1647
484362	36632	36651	ACCTCCTACTCCCCTGGCCT	67	1648
484363	36637	36656	AGCCACCTCCTACTCCCCT	68	1649
484364	36642	36661	CAGGCAGCCCACCTCCTACT	66	1650
484365	36647	36666	TGAGACAGGCAGCCCACCTC	66	1651
484366	36652	36671	CAGAATGAGACAGGCAGCCC	56	1652
484367	36676	36695	CTCTGTGGGCTCCTCCACAG	45	1653
484368	36681	36700	CTGTGCTCTGTGGGCTCCTC	81	1654
484369	36686	36705	TGGCCCTGTGCTCTGTGGGC	42	1655
484370	36691	36710	TTACTTGGCCCTGTGCTCTG	75	1656
484371	36733	36752	ACTGTCAGTCTCTCCAACT	73	1657
484372	36738	36757	CCCCACTGTCAGTCTCTCC	78	1658
484373	36743	36762	CTCTGCCCCCACTGTCAGTC	72	1659
484374	36748	36767	GCAAGCTCTGCCCCCACTGT	71	1660
484375	36753	36772	TGGCTGCAAGCTCTGCCCCC	70	1661
484376	36758	36777	GGCCTTGGCTGCAAGCTCTG	76	1662
484377	36841	36860	AATCCAACCCCTTGTCACCT	88	1663
484378	36846	36865	ACTCAAATCCAACCCCTTGTC	81	1664
484379	36855	36874	TATTCTAAAACTCAAATCCA	61	1665
484380	36860	36879	GTGATTATTCTAAAACTCAA	65	1666
484381	36865	36884	CCAGAGTGATTATTCTAAAA	73	1667
484382	36896	36915	CCTCCCTCTGGGCCCATCCT	74	1668
484383	36923	36942	TTTGCACCTCTGCCAGCCTCC	78	1669
484384	36928	36947	TCTTCTTTGCACTCTGCCAG	69	1670
484385	36969	36988	TGCCCTTGTTCTCTCAGTC	68	1671
484386	36974	36993	ATGTTTGCCCTTGTTCTCT	62	1672
484387	37022	37041	GTTGGGCAGTCACCATTTGC	63	1673
484388	37027	37046	CTGGTGTTGGGCAGTCACCA	30	1674
484389	37032	37051	CAGTGCTGTTGTTGGGCAGT	30	1675
484390	37054	37073	CAGACTCTCATCCCCAGGGC	72	1676
484391	37119	37138	GGATGTGTCAATTTCCCCTGG	86	1677
484392	37174	37193	AGGAACTGGCTGGGAGAGG	20	1678
484393	37179	37198	GTCAGAGGAAACTGGCTGGG	48	1679
484394	37184	37203	CTTGGGTCAGAGGAAACTGG	37	1680
484395	37189	37208	ATGACCTTGGGTCAGAGGAA	38	1681
484396	37194	37213	CAAGGATGACCTTGGGTCAG	36	1682
484397	37199	37218	AGCTGCAAGGATGACCTTGG	48	1683
484398	37204	37223	TCACCAGCTGCAAGGATGAC	24	1684
484399	37440	37459	AACAGTGCCCAAGCAGGAGCA	14	1685
484400	37445	37464	TTGACAACAGTGCCCAGCAG	19	1686
484401	37450	37469	AGGCCTTGACAACAGTGCCC	36	1687
484402	37455	37474	GGCTCAGGCCTTGACAACAG	57	1688
484403	37460	37479	GGAGAGGCTCAGGCCTTGAC	53	1689
484404	37485	37504	GGCTCCCTGTGTCAACCCTGC	61	1690
484405	37490	37509	GTGTTGGCTCCCTGTGTAC	39	1691
484406	37495	37514	ATGGTGTGTTGGCTCCCTGT	36	1692
484407	37500	37519	AAGGAATGGTGTGTTGGCTC	48	1693
484408	37505	37524	GCACCAAGGAATGGTGTGTT	30	1694
484409	37510	37529	GCCCAGCACCAAGGAATGGT	48	1695
484410	37515	37534	TGCAGGCCAGCACCAAGGA	55	1696
484411	37520	37539	CCAATGCAGGCCAGCACC	67	1697

Tabla 27

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
495425	10040	10059	AGGGCCCTTTCCAGAAAATC	84	1698

ES 2 917 181 T3

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	495426	10041	10060	CAGGGCCCTTTCCAGAAAAT	29	1699
	495427	10042	10061	ACAGGGCCCTTTCCAGAAAA	14	1700
	495428	10043	10062	CACAGGGCCCTTTCCAGAAA	64	1701
	495429	10045	10064	GCCACAGGGCCCTTTCCAGA	86	1702
10	495430	10046	10065	TGCCACAGGGCCCTTTCCAG	77	1703
	495431	10047	10066	CTGCCACAGGGCCCTTTCCA	50	1704
	495432	10048	10067	CCTGCCACAGGGCCCTTTCC	44	1705
	495433	10206	10225	GAATATCCCTAATAACTAAG	18	1706
	495434	10207	10226	CGAATATCCCTAATAACTAA	8	1707
15	495435	10208	10227	TCGAATATCCCTAATAACTA	18	1708
	495436	10209	10228	CTCGAATATCCCTAATAACT	66	1709
	495437	10211	10230	TTCTCGAATATCCCTAATAA	31	1710
	495438	10212	10231	GTTCTCGAATATCCCTAATA	69	1711
	495439	10213	10232	AGTTCTCGAATATCCCTAAT	36	1712
20	495440	10214	10233	GAGTTCTCGAATATCCCTAA	84	1713
	495441	10216	10235	AGGAGTTCTCGAATATCCCT	79	1714
	495442	10217	10236	GAGGAGTTCTCGAATATCCC	83	1715
	495443	10218	10237	GGAGGAGTTCTCGAATATCC	78	1716
	495444	10219	10238	GGGAGGAGTTCTCGAATATC	64	1717
25	495445	10491	10510	GCAGGGTCTCTCCGCTGCC	70	1718
	495446	10492	10511	TGCAGGGTCTCTCCGCTGC	80	1719
	495447	10528	10547	GATTCACTGAGGACCTCAGT	71	1720
	495448	10529	10548	CGATTCACTGAGGACCTCAG	78	1721
	495449	10530	10549	GCGATTCACTGAGGACCTCA	94	1722
30	495450	10531	10550	CGCGATTCACTGAGGACCTC	90	1723
	495451	10533	10552	TGCGCGATTCACTGAGGACC	82	1724
	495452	10534	10553	CTGCGCGATTCACTGAGGAC	77	1725
	495453	10535	10554	TCTGCGCGATTCACTGAGGA	81	1726
35	495454	10536	10555	CTCTGCGCGATTCACTGAGG	85	1727
	495455	10646	10665	CCTCCCACTTCAGTTTCTCC	64	1728
	495456	10647	10666	TCCTCCCACTTCAGTTTCTC	71	1729
	495457	10648	10667	TTCTCCCACTTCAGTTTCT	63	1730
	495458	10649	10668	CTTCTCCCACTTCAGTTTC	70	1731
40	495459	10651	10670	TGCTTCTCCCACTTCAGTT	63	1732
	495460	10652	10671	ATGCTTCTCCCACTTCAGT	55	1733
	495461	10653	10672	CATGCTTCTCCCACTTCAG	70	1734
	495462	10654	10673	GCATGCTTCTCCCACTTCA	78	1735
	495463	10656	10675	AGGCATGCTTCTCCCACTT	81	1736
45	495464	10657	10676	TAGGCATGCTTCTCCCACT	85	1737
	495465	10658	10677	TTAGGCATGCTTCTCCCAC	78	1738
	495466	10659	10678	CTTAGGCATGCTTCTCCCA	83	1739
	495467	10661	10680	AACTTAGGCATGCTTCTCC	82	1740
50	495468	10662	10681	AACTTAGGCATGCTTCTCTC	76	1741
	495469	10663	10682	AAAACCTTAGGCATGCTTCT	83	1742
	495470	10664	10683	GAAAACCTTAGGCATGCTTCC	87	1743
	495471	10666	10685	AGGAAAACCTTAGGCATGCTT	83	1744
	495472	10667	10686	AAGGAAAACCTTAGGCATGCT	85	1745
55	495473	10668	10687	TAAGGAAAACCTTAGGCATGC	76	1746
	495474	10669	10688	CTAAGGAAAACCTTAGGCATG	59	1747
	495475	10671	10690	AGCTAAGGAAAACCTTAGGCA	65	1748
	495476	10672	10691	CAGCTAAGGAAAACCTTAGGC	70	1749
	495477	10673	10692	TCAGCTAAGGAAAACCTTAGG	40	1750
60	495478	10674	10693	ATCAGCTAAGGAAAACCTTAG	25	1751
	495479	10728	10747	TGTGATGACTTCCCAGGGTC	75	1752
	495480	10729	10748	CTGTGATGACTTCCCAGGGT	72	1753
	495481	10730	10749	GCTGTGATGACTTCCCAGGG	87	1754
65	495482	10731	10750	AGCTGTGATGACTTCCCAGG	80	1755

(continuación)

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
495483	10733	10752	ACAGCTGTGATGACTTCCCA	79	1756
495484	10734	10753	GACAGCTGTGATGACTTCCC	86	1757
495485	10735	10754	GGACAGCTGTGATGACTTCC	80	1758
495486	10736	10755	AGGACAGCTGTGATGACTTC	62	1759
495487	10815	10834	CATGTCAGAGAGGCTCAGCA	72	1760
495488	10816	10835	CCATGTCAGAGAGGCTCAGC	87	1761
495489	10817	10836	TCCATGTCAGAGAGGCTCAG	86	1762
495490	10818	10837	ATCCATGTCAGAGAGGCTCA	88	1763
495491	10820	10839	AAATCCATGTCAGAGAGGCT	85	1764
495492	10821	10840	AAAATCCATGTCAGAGAGGC	86	1765
495493	10822	10841	AAAAATCCATGTCAGAGAGG	57	1766
495494	10823	10842	GAAAAATCCATGTCAGAGAG	52	1767
495495	10941	10960	TGGATAGTCGATTTACCAGA	92	1768
495496	10942	10961	TTGGATAGTCGATTTACCAG	89	1769
495497	10944	10963	CTTTGGATAGTCGATTTACC	89	1770
495498	11075	11094	ACCTCGATGTTACATTAAGG	90	1771
495499	11076	11095	AACCTCGATGTTACATTAAG	72	1772
495500	11077	11096	AAACCTCGATGTTACATTAA	64	1773
495501	11078	11097	GAAACCTCGATGTTACATTA	71	1774
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	74	425

Tabla 28

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
495502	11124	11143	TATTGCAACCACTAGGACAT	78	1775
495503	11125	11144	TTATTGCAACCACTAGGACA	72	1776
495504	11126	11145	GTTATTGCAACCACTAGGAC	79	1777
495505	11127	11146	GGTTATTGCAACCACTAGGA	91	1778
495506	11129	11148	TGGGTTATTGCAACCACTAG	91	1779
495507	11130	11149	GTGGGTTATTGCAACCACTA	86	1780
495508	11131	11150	GGTGGGTTATTGCAACCACT	85	1781
495509	11159	11178	TCACAGTTAAAGTGTGGTAC	82	1782
495510	11160	11179	GTCACAGTTAAAGTGTGGTA	84	1783
495511	11161	11180	GGTCACAGTTAAAGTGTGGT	78	1784
495512	11162	11181	AGGTCACAGTTAAAGTGTGG	7	1785
495513	11169	11188	AATGCCTAGGTCACAGTTAA	46	1786
495514	11170	11189	CAATGCCTAGGTCACAGTTA	80	1787
495515	11171	11190	CCAATGCCTAGGTCACAGTT	88	1788
495516	11172	11191	GCCAATGCCTAGGTCACAGT	94	1789
495517	11174	11193	ATGCCAATGCCTAGGTCACA	92	1790
495518	11175	11194	AATGCCAATGCCTAGGTCAC	93	1791
495519	11176	11195	CAATGCCAATGCCTAGGTCA	92	1792
495520	11177	11196	GCAATGCCAATGCCTAGGTC	92	1793
495521	11200	11219	CCACAGCGATAATCACACAA	84	1794
495522	11201	11220	ACCACAGCGATAATCACACA	92	1795
495523	11202	11221	AACCACAGCGATAATCACAC	94	1796
495524	11203	11222	TAACCACAGCGATAATCACAC	91	1797
495525	14504	14523	GCAGGGTCTGCCACTCTCTA	86	1798
495526	14505	14524	AGCAGGGTCTGCCACTCTCT	92	1799
495527	14506	14525	GAGCAGGGTCTGCCACTCTC	91	1800
495528	14507	14526	AGAGCAGGGTCTGCCACTCT	82	1801
495529	14649	14668	GCACAGTCATCTTGTGTACA	86	1802
495530	14650	14669	TGCACAGTCATCTTGTGTAC	81	1803
495531	14651	14670	CTGCACAGTCATCTTGTGTA	80	1804
495532	14652	14671	TCTGCACAGTCATCTTGTGT	64	1805
495533	14659	14678	AGATCACTCTGCACAGTCAT	81	1806
495534	14660	14679	CAGATCACTCTGCACAGTCA	87	1807

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	495535	14661	14680	TCAGATCACTCTGCACAGTC	90	1808
	495536	14662	14681	CTCAGATCACTCTGCACAGT	86	1809
	495537	14664	14683	TGCTCAGATCACTCTGCACA	87	1810
	495538	14665	14684	TTGCTCAGATCACTCTGCAC	78	1811
	495539	14666	14685	ATTGCTCAGATCACTCTGCA	84	1812
10	495540	14667	14686	CATTGCTCAGATCACTCTGCT	88	1813
	495541	14741	14760	CCTCTTCCAGGAAGACTTCC	80	1814
	495542	14742	14761	ACCTCTTCCAGGAAGACTTC	72	1815
	495543	14743	14762	CACCTCTTCCAGGAAGACTT	88	1816
	495544	14744	14763	TCACCTCTTCCAGGAAGACT	86	1817
15	495545	14746	14765	TGTCACCTCTTCCAGGAAGA	82	1818
	495546	14747	14766	ATGTACCTCTTCCAGGAAG	42	1819
	495547	14748	14767	AATGTACCTCTTCCAGGAA	50	1820
	495548	14749	14768	GAATGTACCTCTTCCAGGA	74	1821
20	495549	14751	14770	CTGAATGTACCTCTTCCAG	75	1822
	495550	14752	14771	ACTGAATGTACCTCTTCCA	81	1823
	495551	14753	14772	GACTGAATGTACCTCTTCC	81	1824
	495552	14754	14773	GGACTGAATGTACCTCTTC	88	1825
	495553	14756	14775	CCGGACTGAATGTACCTCT	90	1826
25	495554	14757	14776	TCCGGACTGAATGTACCTC	91	1827
	495555	14758	14777	ATCCGGACTGAATGTACCT	91	1828
	495556	14759	14778	GATCCGGACTGAATGTACCC	85	1829
	495557	14766	14785	CTTTCAGATCCGGACTGAA	67	1830
	495558	14767	14786	TCTTTCAGATCCGGACTGA	77	1831
30	495559	14768	14787	ATCTTTCAGATCCGGACTG	69	1832
	495560	14769	14788	CATCTTTCAGATCCGGACT	88	1833
	495561	14771	14790	TTCATCTTTCAGATCCGGA	89	1834
	495562	14772	14791	ATTCATCTTTCAGATCCGG	94	1835
	495563	14773	14792	TATTCATCTTTCAGATCCG	92	1836
35	495564	14774	14793	CTATTCATCTTTCAGATCC	84	1837
	495565	14992	15011	CTCAAGTCTTCTCCTGCTG	79	1838
	495566	14993	15012	TCTCAAGTCTTCTCCTGCT	83	1839
	495567	14994	15013	CTCTCAAGTCTTCTCCTGC	63	1840
40	495568	14995	15014	GCTCTCAAGTCTTCTCCTG	86	1841
	495569	14997	15016	GAGCTCTCAAGTCTTCTCCT	84	1842
	495570	14998	15017	TGAGCTCTCAAGTCTTCTC	90	1843
	495571	14999	15018	ATGAGCTCTCAAGTCTTCT	91	1844
	495572	15000	15019	CATGAGCTCTCAAGTCTTCC	85	1845
45	495573	15248	15267	CATAATCTGCACAGGTTCTT	84	1846
	495574	15249	15268	CCATAATCTGCACAGGTTCT	87	1847
	495575	15250	15269	ACCATAATCTGCACAGGTT	91	1848
	495576	15251	15270	CACCATAATCTGCACAGGTT	94	1849
	495577	15253	15272	TGCACCATAATCTGCACAGG	90	1850
50	495578	15254	15273	CTGCACCATAATCTGCACAG	86	1851
	413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	92	425

Tabla 29

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
55	495579	15255	15274	TCTGCACCATAATCTGCACA	78	1852
	495580	15256	15275	ATCTGCACCATAATCTGCAC	73	1853
	495581	18152	18171	TAATCCAGGATTGTCATAAG	53	1854
60	495582	18153	18172	TTAATCCAGGATTGTCATAA	54	1855
	495583	18154	18173	TTTAATCCAGGATTGTCATA	40	1856
	495584	18155	18174	CTTTAATCCAGGATTGTCAT	70	1857
	495585	18157	18176	AGCTTTAATCCAGGATTGTC	81	1858

ES 2 917 181 T3

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	495586	18158	18177	TAGCTTTAATCCAGGATTGT	37	1859
	495587	18159	18178	TTAGCTTTAATCCAGGATTG	60	1860
	495588	18160	18179	CTTAGCTTTAATCCAGGATT	75	1861
	495589	18162	18181	TCCTTAGCTTTAATCCAGGA	78	1862
10	495590	18163	18182	CTCCTTAGCTTTAATCCAGG	77	1863
	495591	18164	18183	CCTCCTTAGCTTTAATCCAG	82	1864
	495592	18165	18184	TCCTCCTTAGCTTTAATCCA	73	1865
	495593	18167	18186	TGTCTCCTTAGCTTTAATC	69	1866
	495594	18168	18187	GTGTCTCCTTAGCTTTAAT	61	1867
15	495595	18169	18188	AGTGTCTCCTTAGCTTTAA	51	1868
	495596	18170	18189	CAGTGTCTCCTTAGCTTTA	61	1869
	495597	18172	18191	CTCAGTGTCTCCTTAGCTT	76	1870
	495598	18173	18192	ACTCAGTGTCTCCTTAGCT	81	1871
	495599	18174	18193	GACTCAGTGTCTCCTTAGC	83	1872
20	495600	18175	18194	GGACTCAGTGTCTCCTTAG	80	1873
	495601	18177	18196	TGGGACTCAGTGTCTCCTT	64	1874
	495602	18178	18197	CTGGGACTCAGTGTCTCCT	72	1875
	495603	18179	18198	CCTGGGACTCAGTGTCTCCT	77	1876
	495604	18180	18199	CCCTGGGACTCAGTGTCTC	88	1877
25	495605	18307	18326	TCCTGTTTGATGGGTAAAA	77	1878
	495606	18308	18327	CTCCTGTTTGATGGGTAAAA	83	1879
	495607	18309	18328	TCTCCTGTTTGATGGGTAAA	78	1880
	495608	18310	18329	CTCTCCTGTTTGATGGGTAA	81	1881
	495609	18312	18331	TCCTCTCCTGTTTGATGGGT	83	1882
30	495610	18313	18332	GTCCTCTCCTGTTTGATGGG	77	1883
	495611	18314	18333	TGTCCTCTCCTGTTTGATGG	69	1884
	495612	18315	18334	GTGTCTCTCCTGTTTGATG	76	1885
	495613	18317	18336	CGGTGTCTCTCCTGTTTGA	77	1886
35	495614	18318	18337	TCGGTGTCTCTCCTGTTTG	72	1887
	495615	18319	18338	CTCGGTGTCTCTCCTGTTT	69	1888
	495616	18320	18339	CCTCGGTGTCTCTCCTGTT	77	1889
	495617	18322	18341	AGCCTCGGTGTCTCTCCTG	72	1890
	495618	18323	18342	AAGCCTCGGTGTCTCTCCT	84	1891
40	495619	18324	18343	TAAAGCCTCGGTGTCTCTCC	88	1892
	495620	18325	18344	GTAAGCCTCGGTGTCTCTC	91	1893
	495621	18327	18346	AAGTAAGCCTCGGTGTCTC	86	1894
	495622	18328	18347	CAAGTAAGCCTCGGTGTCT	81	1895
	495623	18330	18349	ACCAAGTAAGCCTCGGTGTC	79	1896
45	495624	18418	18437	CTCACCAGATTGTTGTGGGA	79	1897
	495625	18419	18438	CCTCACCAGATTGTTGTGGG	77	1898
	495626	18420	18439	ACCTCACCAGATTGTTGTGG	79	1899
	495627	18421	18440	TACCTCACCAGATTGTTGTG	47	1900
	495628	18428	18447	TAATACCTACCTCACCAGAT	56	1901
50	495629	18429	18448	CTAATACCTACCTCACCAGA	49	1902
	495630	18430	18449	GCTAATACCTACCTCACCAG	60	1903
	495631	18431	18450	GGCTAATACCTACCTACCA	70	1904
	495632	18451	18470	CTTCCTCATCTATACAGTGG	72	1905
	495633	18452	18471	GCTTCCTCATCTATACAGTG	72	1906
55	495634	18453	18472	AGCTTCCTCATCTATACAGT	63	1907
	495635	18454	18473	CAGCTTCCTCATCTATACAG	66	1908
	495636	18582	18601	CCATACTGGCATCTGGCAGG	78	1909
	495637	18583	18602	TCCATACTGGCATCTGGCAG	73	1910
	495638	18584	18603	CTCCATACTGGCATCTGGCA	78	1911
60	495639	18585	18604	CCTCCATACTGGCATCTGGC	82	1912
	495640	18587	18606	CACCTCCATACTGGCATCTG	51	1913
	495641	18588	18607	TCACCTCCATACTGGCATCT	71	1914
	495642	18589	18608	CTCACCTCCATACTGGCATC	72	1915
65	495643	18590	18609	CCTCACCTCCATACTGGCAT	70	1916

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
495644	18592	18611	CACCTCACCTCCATACTGGC	68	1917
495645	18593	18612	CCACCTCACCTCCATACTGG	54	1918
495646	18594	18613	CCCACCTCACCTCCATACTG	45	1919
495647	18595	18614	ACCCACCTCACCTCCATACT	37	1920
495648	18827	18846	GGATGCTTAACCTTCTGCTGA	67	1921
495649	18828	18847	AGGATGCTTAACCTTCTGCTG	83	1922
495650	18829	18848	TAGGATGCTTAACCTTCTGCT	84	1923
495651	18830	18849	TTAGGATGCTTAACCTTCTGC	68	1924
495652	18832	18851	AGTTAGGATGCTTAACCTTCT	50	1925
495653	18833	18852	AAGTTAGGATGCTTAACCTTC	49	1926
495654	18834	18853	TAAGTTAGGATGCTTAACCTT	49	1927
495655	18835	18854	TTAAGTTAGGATGCTTAACCT	42	1928
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	82	425

Tabla 30

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
423461	32429	32448	CTGGACAAGTCCTGCCCATC	73	465
423462	32430	32449	CCTGGACAAGTCCTGCCCAT	70	466
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	87	425
495656	18870	18889	TATAGGCCTGGATGCCCAAG	70	1929
	20780	20799			
495657	18871	18890	CTATAGGCCTGGATGCCCAA	72	1930
	20781	20800			
495658	18896	18915	AGATGATGTCCTGCCTCAGA	30	1931
495659	18897	18916	CAGATGATGTCCTGCCTCAG	37	1932
495660	18898	18917	GCAGATGATGTCCTGCCTCA	65	1933
495661	18899	18918	AGCAGATGATGTCCTGCCTC	72	1934
495662	19014	19033	AGTCAAAGGTGGCTTCCTGG	67	1935
495663	19015	19034	TAGTCAAAGGTGGCTTCCTG	57	1936
495664	19016	19035	GTAGTCAAAGGTGGCTTCCT	75	1937
495665	19017	19036	AGTAGTCAAAGGTGGCTTCC	66	1938
495666	19020	19039	ATGAGTAGTCAAAGGTGGCT	73	1939
495667	19021	19040	AATGAGTAGTCAAAGGTGGC	64	1940
495668	19022	19041	GAATGAGTAGTCAAAGGTGG	31	1941
495669	20775	20794	GCCTGGATGCCCAAGTTAGA	72	1942
495670	20776	20795	GGCCTGGATGCCCAAGTTAG	73	1943
495671	20777	20796	AGGCCTGGATGCCCAAGTTA	77	1944
495672	20778	20797	TAGGCCTGGATGCCCAAGTT	57	1945
495673	22544	22563	ACAAGTGGGAAATGCAGTCT	48	1946
495674	22545	22564	AACAAGTGGGAAATGCAGTC	42	1947
495675	22546	22565	CAACAAGTGGGAAATGCAGT	35	1948
495676	22547	22566	CCAACAAGTGGGAAATGCAG	62	1949
495677	22549	22568	TGCCAACAAGTGGGAAATGC	70	1950
495678	22550	22569	CTGCCAACAAGTGGGAAATG	52	1951
495679	22551	22570	TCTGCCAACAAGTGGGAAAT	39	1952
495680	22552	22571	CTCTGCCAACAAGTGGGAAA	34	1953
495681	22767	22786	GCTTATTAGGTGTCTTAAAA	51	1954
495682	22768	22787	AGCTTATTAGGTGTCTTAAA	56	1955
495683	22769	22788	AAGCTTATTAGGTGTCTTAA	59	1956
495684	22770	22789	TAAGCTTATTAGGTGTCTTA	63	1957
495685	22772	22791	GCTAAGCTTATTAGGTGTCT	86	1958
495686	22773	22792	TGCTAAGCTTATTAGGTGTC	80	1959
495687	22774	22793	CTGCTAAGCTTATTAGGTGT	68	1960
495688	22775	22794	TCTGCTAAGCTTATTAGGTG	64	1961
495689	22882	22901	CCCCATGCAGCTTGGAGGAG	60	1962

(continuación)

(continuación)					
ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
495690	22883	22902	CCCCCATGCAGCTTGGAGGA	53	1963
495691	22884	22903	GCCCCCATGCAGCTTGGAGG	43	1964
495692	22885	22904	AGCCCCCATGCAGCTTGGAG	61	1965
495693	22887	22906	CCAGCCCCCATGCAGCTTGG	66	1966
495694	22888	22907	GCCAGCCCCCATGCAGCTTG	78	1967
495695	22889	22908	GGCCAGCCCCCATGCAGCTT	71	1968
495696	22890	22909	GGGCCAGCCCCCATGCAGCT	63	1969
495697	23096	23115	AGTCCAAACACTCAGGTAGG	82	1970
495698	23097	23116	CAGTCCAAACACTCAGGTAG	68	1971
495699	23098	23117	TCAGTCCAAACACTCAGGTA	74	1972
495700	23099	23118	TTCAGTCCAAACACTCAGGT	72	1973
495701	23238	23257	GGGAACAGCAGCATCAGCAT	77	1974
495702	23239	23258	TGGGAACAGCAGCATCAGCA	83	1975
495703	23240	23259	CTGGGAACAGCAGCATCAGC	68	1976
495704	23241	23260	TCTGGGAACAGCAGCATCAG	65	1977
495705	23243	23262	GGTCTGGGAACAGCAGCATC	84	1978
495706	23244	23263	TGGTCTGGGAACAGCAGCAT	81	1979
495707	23245	23264	GTGGTCTGGGAACAGCAGCA	84	1980
495708	23423	23442	CAAGTCATCTTCCAGCAGCT	57	1981
495709	23424	23443	ACAAGTCATCTTCCAGCAGC	36	1982
495710	23425	23444	GACAAGTCATCTTCCAGCAG	38	1983
495711	23426	23445	GGACAAGTCATCTTCCAGCA	77	1984
495712	23428	23447	CTGGACAAGTCATCTTCCAG	53	1985
495713	23429	23448	GCTGGACAAGTCATCTTCCA	66	1986
495714	23430	23449	GGCTGGACAAGTCATCTTCC	76	1987
495715	23431	23450	GGGCTGGACAAGTCATCTTC	45	1988
495716	23548	23567	ATCCTTGAGGGTCTCATAAC	58	1989
495717	23549	23568	TATCCTTGAGGGTCTCATAA	61	1990
495718	23551	23570	CTTATCCTTGAGGGTCTCAT	83	1991
495719	23553	23572	TGCTTATCCTTGAGGGTCTC	79	1992
495720	23554	23573	ATGCTTATCCTTGAGGGTCT	73	1993
495721	23555	23574	CATGCTTATCCTTGAGGGTC	64	1994
495722	23556	23575	ACATGCTTATCCTTGAGGGT	60	1995
495723	26396	26415	CTGGATGGCAACCTAAGGAG	61	1996
495724	26397	26416	CCTGGATGGCAACCTAAGGA	74	1997
495725	26398	26417	GCCTGGATGGCAACCTAAGG	61	1998
495726	26399	26418	GGCCTGGATGGCAACCTAAG	60	1999
495727	26401	26420	CTGGCCTGGATGGCAACCTA	69	2000
495728	26480	26499	TGCTATGCTGAGAGCACAGG	69	2001
495729	26481	26500	CTGCTATGCTGAGAGCACAG	64	2002
495730	26482	26501	CCTGCTATGCTGAGAGCACA	81	2003

Tabla 31

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
495731	26483	26502	ACCTGCTATGCTGAGAGCAC	75	2004
495732	26485	26504	CTACCTGCTATGCTGAGAGC	69	2005
495733	26486	26505	GCTACCTGCTATGCTGAGAG	54	2006
495734	26487	26506	AGCTACCTGCTATGCTGAGA	67	2007
495735	26488	26507	AAGCTACCTGCTATGCTGAG	44	2008
495736	26517	26536	GCAGGTTTCATCTGCCTTGAC	88	2009
495737	26518	26537	AGCAGGTTTCATCTGCCTTGA	75	2010
495738	26519	26538	GAGCAGGTTTCATCTGCCTTG	84	2011
495739	26520	26539	GGAGCAGGTTTCATCTGCCTT	80	2012
495740	26532	26551	CTGTGATGCTCTGGAGCAGG	56	2013
495741	26533	26552	TCTGTGATGCTCTGGAGCAG	49	2014
495742	26534	26553	CTCTGTGATGCTCTGGAGCA	66	2015

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	495743	26535	26554	ACTCTGTGATGCTCTGGAGC	74	2016
	495744	26537	26556	GCACTCTGTGATGCTCTGGA	85	2017
	495745	26538	26557	TGCACTCTGTGATGCTCTGG	80	2018
	495746	26539	26558	ATGCACTCTGTGATGCTCTG	70	2019
	495747	26540	26559	AATGCACTCTGTGATGCTCT	60	2020
10	495748	26626	26645	TGACATGGTAAGTCCTGATG	79	2021
	495749	26627	26646	CTGACATGGTAAGTCCTGAT	86	2022
	495750	26628	26647	ACTGACATGGTAAGTCCTGA	79	2023
	495751	26629	26648	CACTGACATGGTAAGTCCTG	84	2024
	495752	26631	26650	AGCACTGACATGGTAAGTCC	90	2025
15	495753	26632	26651	CAGCACTGACATGGTAAGTC	86	2026
	495754	26633	26652	TCAGCACTGACATGGTAAGT	73	2027
	495755	26634	26653	CTCAGCACTGACATGGTAAG	63	2028
	495756	26779	26798	CTGCCATTTAATGAGCTTCA	86	2029
	495757	26780	26799	TCTGCCATTTAATGAGCTTC	77	2030
20	495758	26781	26800	CTCTGCCATTTAATGAGCTT	50	2031
	495759	26782	26801	ACTCTGCCATTTAATGAGCT	43	2032
	495760	26784	26803	CAACTCTGCCATTTAATGAG	34	2033
	495761	26785	26804	CCAACTCTGCCATTTAATGA	39	2034
	495762	26786	26805	CCCAACTCTGCCATTTAATG	74	2035
25	495763	26787	26806	TCCCAACTCTGCCATTTAAT	76	2036
	495764	26789	26808	AATCCCAACTCTGCCATTTA	62	2037
	495765	26790	26809	AAATCCCAACTCTGCCATTT	61	2038
	495766	26927	26946	TTTAAGGGTTCATGGATCCC	70	2039
	495767	26928	26947	TTTTAAGGGTTCATGGATCC	48	2040
30	495768	26929	26948	ATTTTAAGGGTTCATGGATC	23	2041
	495769	26930	26949	AATTTTAAGGGTTCATGGAT	9	2042
	495770	27247	27266	TGGAGTCCCTGGGTTCTTGT	51	2043
	495771	27248	27267	CTGGAGTCCCTGGGTTCTTG	52	2044
	495772	27249	27268	GCTGGAGTCCCTGGGTTCTT	72	2045
35	495773	27250	27269	GGCTGGAGTCCCTGGGTTCT	64	2046
	495774	27252	27271	GAGGCTGGAGTCCCTGGGTT	64	2047
	495775	27253	27272	GGAGGCTGGAGTCCCTGGGT	45	2048
	495776	27255	27274	TGGGAGGCTGGAGTCCCTGG	24	2049
	495777	27353	27372	TACCAGCCAGGCCAGACCC	8	2050
40	495778	27354	27373	CTACCAGCCAGGCCAGACC	7	2051
	495779	27355	27374	CCTACCAGCCAGGCCAGAC	6	2052
	495780	27356	27375	CCCTACCAGCCAGGCCAGAG	9	2053
	495781	27378	27397	GTGTTCTACAAGCTGCTCAG	64	2054
	495782	27379	27398	GGTGTCTACAAGCTGCTCA	77	2055
45	495783	27380	27399	TGGTGTCTACAAGCTGCTC	68	2056
	495784	27381	27400	CTGGTGTCTACAAGCTGCT	74	2057
	495785	27383	27402	AGCTGGTGTCTACAAGCTG	80	2058
	495786	27384	27403	GAGCTGGTGTCTACAAGCT	61	2059
	495787	27385	27404	TGAGCTGGTGTCTACAAGC	58	2060
50	495788	27386	27405	GTGAGCTGGTGTCTACAAG	62	2061
	495789	27438	27457	GTCTGATCAATTATTAACCT	71	2062
	495790	27439	27458	GGTCTGATCAATTATTAACC	57	2063
	495791	27440	27459	GGGTCTGATCAATTATTAAC	60	2064
	495792	27441	27460	TGGGTCTGATCAATTATTAA	40	2065
55	495793	29674	29693	CAGGTACTCATGTTTGTTGG	63	2066
	495794	29675	29694	GCAGGTACTCATGTTTGTTG	75	2067
	495795	29676	29695	AGCAGGTACTCATGTTTGTT	73	2068
	495796	29677	29696	CAGCAGGTACTCATGTTTG	66	2069
	495797	29679	29698	GGCAGCAGGTACTCATGTTT	60	2070
60	495798	29680	29699	GGGCAGCAGGTACTCATGTT	58	2071
	495799	29681	29700	AGGGCAGCAGGTACTCATGT	63	2072
	495800	29682	29701	AAGGGCAGCAGGTACTCATG	75	2073
	495801	29778	29797	CAATATCATACTATCTACAT	11	2074

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
495802	29779	29798	CCAATATCATACTATCTACA	13	2075
495803	29780	29799	CCCAATATCATACTATCTAC	51	2076
495804	29781	29800	CCCAATATCATACTATCTA	71	2077
495805	29783	29802	TTCCCAATATCATACTATC	50	2078
495806	29825	29844	AACCTTTAAGGCCTATCTCA	32	2079
495807	29826	29845	CAACCTTTAAGGCCTATCTC	25	2080
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	84	425

Tabla 32

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
495808	29827	29846	CCAACCTTTAAGGCCTATCT	82	2081
495809	29828	29847	CCCAACCTTTAAGGCCTATC	90	2082
495810	29830	29849	TACCCAACCTTTAAGGCCTA	82	2083
495811	29831	29850	TTACCCAACCTTTAAGGCCT	75	2084
495812	29832	29851	TTTACCCAACCTTTAAGGCC	73	2085
495813	29833	29852	TTTTACCCAACCTTTAAGGC	70	2086
495814	29835	29854	TTTTTTACCCAACCTTTAAG	32	2087
495815	29836	29855	ATTTTTTACCCAACCTTTAA	27	2088
495816	29837	29856	CATTTTTTACCCAACCTTTA	54	2089
495817	29838	29857	CCATTTTTTACCCAACCTTT	81	2090
495818	29840	29859	TTCCATTTTTTACCCAACCT	89	2091
495819	29841	29860	TTTCCATTTTTTACCCAACC	88	2092
495820	29842	29861	CTTTCCATTTTTTACCCAAC	85	2093
495821	29843	29862	TCTTTCCATTTTTTACCCA	74	2094
495822	30484	30503	TTAGGCTTTAGAAATTCACC	85	2095
495823	30485	30504	ATTAGGCTTTAGAAATTCAC	69	2096
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	89	425
495824	32437	32456	TATGCAGCCTGGACAAGTCC	65	2097
495825	32447	32466	CATACTAGACTATGCAGCCT	91	2098
495826	32448	32467	TCATACTAGACTATGCAGCC	88	2099
495827	32449	32468	ATCATACTAGACTATGCAGC	86	2100
495828	32450	32469	CATCATACTAGACTATGCAG	82	2101
495829	32452	32471	GCCATCATACTAGACTATGC	92	2102
495830	32453	32472	TGCCATCATACTAGACTATG	81	2103
495831	32454	32473	TTGCCATCATACTAGACTAT	82	2104
495832	32455	32474	GTTGCCATCATACTAGACTA	88	2105
495833	32457	32476	ATGTTGCCATCATACTAGAC	78	2106
495834	32458	32477	AATGTTGCCATCATACTAGA	68	2107
495835	32459	32478	CAATGTTGCCATCATACTAG	85	2108
495836	32460	32479	GCAATGTTGCCATCATACTA	91	2109
495837	32462	32481	TTGCAATGTTGCCATCATAC	95	2110
495838	32463	32482	GTTGCAATGTTGCCATCATA	86	2111
495839	32464	32483	GGTTGCAATGTTGCCATCAT	94	2112
495840	32465	32484	TGGTTGCAATGTTGCCATCA	94	2113
495841	32467	32486	GGTGGTTGCAATGTTGCCAT	91	2114
495842	32468	32487	TGGTGGTTGCAATGTTGCCA	92	2115
495843	32469	32488	ATGGTGGTTGCAATGTTGCC	84	2116
495844	32470	32489	GATGGTGGTTGCAATGTTGC	82	2117
495845	32472	32491	TGGATGGTGGTTGCAATGTT	51	2118
495846	32473	32492	CTGGATGGTGGTTGCAATGT	48	2119
495847	32474	32493	CCTGGATGGTGGTTGCAATG	64	2120
495848	32475	32494	GCCTGGATGGTGGTTGCAAT	76	2121
495849	32477	32496	AAGCCTGGATGGTGGTTGCA	89	2122
495850	32478	32497	TAAGCCTGGATGGTGGTTGC	71	2123

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	495851	32479	32498	ATAAGCCTGGATGGTGGTTG	69	2124
	495852	32480	32499	AATAAGCCTGGATGGTGGTT	85	2125
	495853	32620	32639	AACTGAGATCTCCAGCAGCA	93	2126
	495854	32621	32640	AACTGAGATCTCCAGCAGC	82	2127
10	495855	32622	32641	TAACTGAGATCTCCAGCAG	79	2128
	495856	32623	32642	TTAACTGAGATCTCCAGCA	81	2129
	495857	32753	32772	GACAAAGTCTATCAGGATGC	90	2130
	495858	32754	32773	TGACAAAGTCTATCAGGATG	67	2131
	495859	32755	32774	GTGACAAAGTCTATCAGGAT	73	2132
15	495860	32756	32775	AGTGACAAAGTCTATCAGGA	72	2133
	495861	32758	32777	AAAGTGACAAAGTCTATCAG	58	2134
	495862	32759	32778	GAAAGTGACAAAGTCTATCA	67	2135
	495863	32760	32779	AGAAAGTGACAAAGTCTATC	63	2136
20	495864	33176	33195	CTAGTGCCCCAGGGAGCCCT	63	2137
	495865	33177	33196	CCTAGTGCCCCAGGGAGCCC	67	2138
	495866	33178	33197	TCCTAGTGCCCCAGGGAGCC	60	2139
	495867	33179	33198	GTCCTAGTGCCCCAGGGAGC	83	2140
	495868	33181	33200	TTGTCCTAGTGCCCCAGGGA	87	2141
25	495869	33182	33201	TTTGTCTAGTGCCCCAGGG	82	2142
	495870	33183	33202	TTTTGTCTAGTGCCCCAGG	66	2143
	495871	36244	36263	GTATTCTGCTCATAAAAAACA	42	2144
	495872	36245	36264	GGTATTCTGCTCATAAAAAAC	56	2145
	495873	36246	36265	GGGTATTCTGCTCATAAAAA	72	2146
30	495874	36247	36266	AGGGTATTCTGCTCATAAAAA	82	2147
	495875	36249	36268	TAAGGGTATTCTGCTCATAA	89	2148
	495876	36250	36269	GTAAGGGTATTCTGCTCATA	90	2149
	495877	36251	36270	AGTAAGGGTATTCTGCTCAT	85	2150
35	495878	36252	36271	GAGTAAGGGTATTCTGCTCA	94	2151
	495879	36259	36278	AGACAATGAGTAAGGGTATT	67	2152
	495880	36260	36279	GAGACAATGAGTAAGGGTAT	47	2153
	495881	36261	36280	AGAGACAATGAGTAAGGGTA	60	2154
	495882	36262	36281	GAGAGACAATGAGTAAGGGT	77	2155
40	495883	36264	36283	GAGAGAGACAATGAGTAAGG	64	2156
	495884	36265	36284	TGAGAGAGACAATGAGTAAG	31	2157

Tabla 33

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
45	413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCCA	87	425
	495885	36266	36285	CTGAGAGAGACAATGAGTAA	51	2158
	495886	36518	36537	AGCGACAGCCCTGTGCCAGC	67	2159
50	495887	36519	36538	AAGCGACAGCCCTGTGCCAG	43	2160
	495888	36520	36539	CAAGCGACAGCCCTGTGCCA	15	2161
	495889	36521	36540	ACAAGCGACAGCCCTGTGCC	25	2162
	495890	36523	36542	GGACAAGCGACAGCCCTGTG	44	2163
	495891	36524	36543	AGGACAAGCGACAGCCCTGT	42	2164
55	495892	36648	36667	ATGAGACAGGCAGCCCACCT	53	2165
	495893	36649	36668	AATGAGACAGGCAGCCCACC	56	2166
	495894	36650	36669	GAATGAGACAGGCAGCCCAC	46	2167
	495895	36651	36670	AGAATGAGACAGGCAGCCCA	56	2168
	495896	36653	36672	ACAGAATGAGACAGGCAGCC	42	2169
60	495897	36654	36673	CACAGAATGAGACAGGCAGC	47	2170
	495898	36655	36674	TCACAGAATGAGACAGGCAG	24	2171
	495899	36677	36696	GCTCTGTGGGCTCCTCCACA	72	2172
	495900	36678	36697	TGCTCTGTGGGCTCCTCCAC	70	2173
65	495901	36679	36698	GTGCTCTGTGGGCTCCTCCA	76	2174

ES 2 917 181 T3

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	495902	36680	36699	TGTGCTCTGTGGGCTCCTCC	81	2175
	495903	36682	36701	CCTGTGCTCTGTGGGCTCCT	65	2176
	495904	36683	36702	CCCTGTGCTCTGTGGGCTCC	70	2177
	495905	36684	36703	GCCCTGTGCTCTGTGGGCTC	31	2178
	495906	36685	36704	GGCCCTGTGCTCTGTGGGCT	32	2179
10	495907	36687	36706	TTGGCCCTGTGCTCTGTGGG	46	2180
	495908	36688	36707	CTTGGCCCTGTGCTCTGTGG	41	2181
	495909	36689	36708	ACTTGGCCCTGTGCTCTGTG	66	2182
	495910	36690	36709	TACTTGGCCCTGTGCTCTGT	52	2183
	495911	36734	36753	CACTGTCAGTCTCTCCAAAC	75	2184
15	495912	36735	36754	CCACTGTCAGTCTCTCCAAA	75	2185
	495913	36736	36755	CCCACTGTCAGTCTCTCCAA	60	2186
	495914	36737	36756	CCCCACTGTCAGTCTCTCCA	63	2187
	495915	36739	36758	GCCCCACTGTCAGTCTCTC	48	2188
	495916	36740	36759	TGCCCCACTGTCAGTCTCT	46	2189
20	495917	36741	36760	CTGCCCCACTGTCAGTCTC	55	2190
	495918	36742	36761	TCTGCCCCACTGTCAGTCT	68	2191
	495919	36754	36773	TTGGCTGCAAGCTCTGCCCC	59	2192
	495920	36755	36774	CTTGGCTGCAAGCTCTGCCC	63	2193
	495921	36756	36775	CCTTGGCTGCAAGCTCTGCC	65	2194
25	495922	36757	36776	GCCTTGGCTGCAAGCTCTGC	65	2195
	495923	36759	36778	GGGCCTTGGCTGCAAGCTCT	65	2196
	495924	36856	36875	TTATTCTAAAACTCAAATCC	8	2197
	495925	36857	36876	ATTATTCTAAAACTCAAATC	11	2198
	495926	36859	36878	TGATTATTCTAAAACTCAAA	2	2199
30	495927	36861	36880	AGTGATTATTCTAAAACTCA	55	2200
	495928	36862	36881	GAGTGATTATTCTAAAACTC	36	2201
	495929	36863	36882	AGAGTGATTATTCTAAAACT	0	2202
	495930	36864	36883	CAGAGTGATTATTCTAAAACT	28	2203
	495931	37023	37042	TGTTGGGCAGTCACCATTG	1	2204
35	495932	37024	37043	GTGTTGGGCAGTCACCATT	17	2205
	495933	37025	37044	GGTGTGGGCAGTCACCATT	20	2206
	495934	37026	37045	TGGTGTGGGCAGTCACCATT	2	2207
	495935	37185	37204	CCTTGGGTCAGAGGAAACTG	5	2208
	495936	37186	37205	ACCTTGGGTCAGAGGAAACT	12	2209
40	495937	37187	37206	GACCTTGGGTCAGAGGAAAC	15	2210
	495938	37188	37207	TGACCTTGGGTCAGAGGAAA	2	2211
	495939	37190	37209	GATGACCTTGGGTCAGAGGA	18	2212
	495940	37191	37210	GGATGACCTTGGGTCAGAGG	16	2213
	495941	37192	37211	AGGATGACCTTGGGTCAGAG	13	2214
45	495942	37193	37212	AAGGATGACCTTGGGTCAGA	8	2215
	495943	37195	37214	GCAAGGATGACCTTGGGTCA	26	2216
	495944	37196	37215	TGCAAGGATGACCTTGGGTC	24	2217
	495945	37197	37216	CTGCAAGGATGACCTTGGGT	32	2218
	495946	37198	37217	GCTGCAAGGATGACCTTGGG	16	2219
50	495947	37200	37219	CAGCTGCAAGGATGACCTTG	7	2220
	495948	37201	37220	CCAGCTGCAAGGATGACCTT	0	2221
	495949	37203	37222	CACCAGCTGCAAGGATGACC	27	2222
	495950	37491	37510	TGTGTTGGCTCCCTGTGTCA	38	2223
	495951	37492	37511	GTGTGTTGGCTCCCTGTGTC	11	2224
55	495952	37493	37512	GGTGTGTTGGCTCCCTGTGT	40	2225
	495953	37494	37513	TGGTGTGTTGGCTCCCTGTG	29	2226
	495954	37496	37515	AATGGTGTGTTGGCTCCCTG	49	2227
	495955	37497	37516	GAATGGTGTGTTGGCTCCCT	76	2228
	495956	37498	37517	GGAATGGTGTGTTGGCTCCC	44	2229
60	495957	37499	37518	AGGAATGGTGTGTTGGCTCC	72	2230
	495958	37501	37520	CAAGGAATGGTGTGTTGGCT	74	2231
	495959	37502	37521	CCAAGGAATGGTGTGTTGGC	8	2232
	495960	37503	37522	ACCAAGGAATGGTGTGTTGG	21	2233

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
495961	37504	37523	CACCAAGGAATGGTGTGTG	18	2234

Tabla 34

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
423460	32428	32447	TGGACAAGTCCTGCCCCATCT	65	464
423461	32429	32448	CTGGACAAGTCCTGCCCCATC	70	465
423462	32430	32449	CCTGGACAAGTCCTGCCCCAT	54	466
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCCA	80	425
495962	37506	37525	AGCACCAAGGAATGGTGTGT	6	2235
495963	37507	37526	CAGCACCAAGGAATGGTGTG	19	2236
495964	37508	37527	CCAGCACCAAGGAATGGTGT	13	2237
495965	37509	37528	CCCAGCACCAAGGAATGGTG	26	2238
495966	37511	37530	GGCCCAGCACCAAGGAATGG	14	2239
495967	37512	37531	AGGCCCAGCACCAAGGAATG	4	2240
495968	37513	37532	CAGGCCCAGCACCAAGGAAT	8	2241
495969	37514	37533	GCAGGCCCAGCACCAAGGAA	33	2242
495970	37516	37535	ATGCAGGCCCAGCACCAAGG	33	2243
495971	37517	37536	AATGCAGGCCCAGCACCAAG	14	2244
495972	37518	37537	CAATGCAGGCCCAGCACCAA	16	2245
495973	37519	37538	CCAATGCAGGCCCAGCACCA	45	2246
495974	40192	40211	CTGAACCTCCCTCCCAAAC	16	2247
495975	40197	40216	CAAATCTGAACCTCCCTCC	0	2248
495976	40202	40221	AAATGCAAATCTGAACCTCC	30	2249
495977	40223	40242	GCAGCTCCAAGGATCATTTT	44	2250
495978	40228	40247	ATCCAGCAGCTCCAAGGATC	45	2251
495979	40233	40252	CTTCCATCCAGCAGCTCCAA	51	2252
495980	40238	40257	CCCATCTTCCATCCAGCAGC	49	2253
495981	40243	40262	TCTAACCCATCTTCCATCCA	28	2254
495982	40248	40267	ATTTTTCTAACCCATCTTCC	21	2255
495983	40253	40272	CTTCCATTTTTCTAACCCAT	64	2256
495984	40293	40312	GCCACTGGCTACCAAAACAG	37	2257
495985	40298	40317	TCCAAGCCACTGGCTACCAA	41	2258
495986	40303	40322	CTTGGTCCAAGCCACTGGCT	43	2259
495987	40308	40327	ACTCCCTTGGTCCAAGCCAC	44	2260
495988	40313	40332	CTGCTACTCCCTTGGTCCAA	40	2261
495989	40318	40337	CTCCACTGCTACTCCCTTGG	11	2262
495990	40323	40342	TCCATCTCCACTGCTACTCC	39	2263
495991	40328	40347	TCTCTTCCATCTCCACTGCT	36	2264
495992	40333	40352	GCACATCTCTTCCATCTCCA	82	2265
495993	40338	40357	ATCATGCACATCTCTTCCAT	39	2266
495994	40359	40378	TATTTCTGAAATTTTCCCA	17	2267
495995	40364	40383	AATGCTATTTCTGAAATTTT	10	2268
495996	40386	40405	CAATCCATTCCTATGTCCTG	24	2269
495997	40391	40410	ATACCCAATCCATTCTATG	13	2270
495998	40396	40415	TCTCCATACCCAATCCATTC	45	2271
495999	40401	40420	CTGCATCTCCATACCCAATC	59	2272
496000	40406	40425	TCCTGCTGCATCTCCATACC	38	2273
496001	40411	40430	TCTTATCCTGCTGCATCTCC	15	2274
496002	40416	40435	TATTTTCTTATCCTGCTGCA	46	2275
496003	40421	40440	TGCTTTATTTTCTTATCCTG	47	2276
496004	40444	40463	ACCAGCATTTATGATCTGTG	67	2277
496005	40807	40826	GACATGCTTTAAAAAGTGTA	25	2278
496006	40812	40831	AATGTGACATGCTTTAAAAA	23	2279
496007	40899	40918	AGCCATTCTGCCTCTCTGA	12	2280
496008	40904	40923	GGGCAAGCCATTCTGCCTC	5	2281
496009	40909	40928	GCTCTGGGCAAGCCATTCTC	60	2282

(continuación)

(continúa)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
496010	40914	40933	GCTCTGCTCTGGGCAAGCCA	66	2283
496011	40919	40938	CTTTTGCTCTGCTCTGGGCA	50	2284
496012	40924	40943	CTTTGCTTTTGCTCTGCTCT	67	2285
496013	40929	40948	AACATCTTTGCTTTTGCTCT	59	2286
496014	40934	40953	AAGTAAACATCTTTGCTTTT	15	2287
496015	40939	40958	GGATCAAGTAAACATCTTTG	42	2288
496016	40967	40986	TCTGCTAGGAGGGTCTATGA	20	2289
496017	40972	40991	TGCATTCTGCTAGGAGGGTC	39	2290
496018	40977	40996	CCCACTGCATTCTGCTAGGA	27	2291
496019	40982	41001	TTGAACCCACTGCATTCTGC	6	2292
496020	40987	41006	ACTGGTTGAACCCACTGCAT	0	2293
496021	40992	41011	TCAAGACTGGTTGAACCCAC	8	2294
496022	40997	41016	TGGGATCAAGACTGGTTGAA	0	2295
496023	41002	41021	GCAGATGGGATCAAGACTGG	0	2296
496024	41007	41026	AAGCTGCAGATGGGATCAAG	0	2297
496025	41012	41031	GTGCTAAGCTGCAGATGGGA	39	2298
496026	41043	41062	GCATGTGAAGGGACCCACCC	14	2299
496027	41064	41083	TGAAAAGACTGAGGCCCAGG	1	2300
496028	41069	41088	ACAGATGAAAAGACTGAGGC	21	2301
496029	41074	41093	CTATTACAGATGAAAAGACT	0	2302
496030	41079	41098	GTCCCCTATTACAGATGAAA	34	2303
496031	41084	41103	TGGTTGTCCCCTATTACAGA	39	2304
496032	41089	41108	ATCTCTGGTTGTCCCCTATT	21	2305
496033	41094	41113	GCTGCATCTCTGGTTGTCCC	65	2306
496034	41099	41118	TATGTGCTGCATCTCTGGTT	51	2307
496035	42398	42417	TCTCACTTTCATTTATTTTC	70	2308

Tabla 35

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

Inhibición de ARNm de BCR12 por gámpicos 5'-10'-5' MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2					
ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501381	24794	24813	GCTTCAGGCAGCCTGAAGGA	46	2309
501382	24799	24818	AGTGAGCTTCAGGCAGCCTG	75	2310
501383	24823	24842	GCTTCCCCAAAGGGCCAGT	70	2311
501384	24828	24847	CCTTTGCTTCCCCAAAGGGC	71	2312
501385	24878	24897	CCTCATCTCAGTGCCCAAAG	90	2313
501386	25018	25037	AGCATCCCCAATCCCTGCTC	65	2314
501387	25023	25042	CTTTGAGCATCCCCAATCCC	91	2315
501388	25028	25047	GTGTACTTTGAGCATCCCCA	82	2316
501389	25033	25052	TCCAAGTGTACTTTGAGCAT	85	2317
501390	25069	25088	AGAGGTTCAACATCCAATTT	81	2318
501391	25075	25094	AAGGACAGAGGTTCAACATC	88	2319
501392	25080	25099	AGGCCAAGGACAGAGGTTCA	82	2320
501393	25085	25104	CTGTGAGGCCAAGGACAGAG	88	2321
501394	25090	25109	TCTGTCTGTGAGGCCAAGGA	77	2322
501395	25095	25114	TGCTATCTGTCTGTGAGGCC	77	2323
501396	25183	25202	GTCTCTCATAATTGCCAGTT	82	2324
501397	25188	25207	GGGAAGTCTCTCATAATTGC	67	2325
501398	25193	25212	GCCTTGGGAAGTCTCTCATA	85	2326
501399	25198	25217	GCTAGGCCTTGGGAAGTCTC	76	2327
501400	25226	25245	TGAAGTATCTAAAGAGGCTA	71	2328
501401	25231	25250	CCACATGAAGTATCTAAAGA	74	2329
501402	25236	25255	GGAGACCACATGAAGTATCT	75	2330
501403	25241	25260	ATTTTGGAGACCACATGAAG	68	2331
501404	25246	25265	GGGTCATTTTGGAGACCACA	91	2332
501405	25267	25286	ATGGGAATGGTATCGCACTC	85	2333
501406	25272	25291	ACACAATGGGAATGGTATCG	80	2334

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501407	25297	25316	CCCCTGTGCCCTGGTTTCTA	49	2335
501408	25302	25321	ATGCTCCCCTGTGCCCTGGT	44	2336
501409	25307	25326	TCTGCATGCTCCCCTGTGCC	44	2337
501410	25312	25331	GGCTGTCTGCATGCTCCCCT	76	2338
501411	25375	25394	CTATAGAATCAGACAGACCT	83	2339
501412	25380	25399	ATCAGCTATAGAATCAGACA	90	2340
501413	25424	25443	CAAACCTCACCTCCCACAGG	33	2341
501414	25429	25448	CAGTACAAACCTCACCTCCC	70	2342
501415	25468	25487	TCAGTCCACTGTCACCCCTC	33	2343
501416	25473	25492	AGATGTCAGTCCACTGTCAC	13	2344
501417	25478	25497	AGGGAAGATGTCAGTCCACT	0	2345
501418	25483	25502	AGCAGAGGGAAGATGTCAGT	0	2346
501419	25489	25508	GCCTACAGCAGAGGGAAGAT	29	2347
501420	25494	25513	CCAGTGCCTACAGCAGAGGG	38	2348
501421	25499	25518	TGGATCCAGTGCCTACAGCA	41	2349
501422	25505	25524	GGATGCTGGATCCAGTGCCT	74	2350
501423	25618	25637	ACCCAGTACAAGGAAGGACA	78	2351
501424	25623	25642	AGCTTACCCAGTACAAGGAA	31	2352
501425	25628	25647	GGCCCAGCTTACCCAGTACA	48	2353
501426	25717	25736	CTCTTATCCCTCACCCCTG	77	2354
501427	25782	25801	CACCTGATCTGGGACCCAAA	96	2355
501428	25787	25806	TAGAGCACTTGATCTGGGAC	80	2356
501429	25841	25860	ACTATCACACCACCTCCAC	85	2357
501430	25846	25865	TGGGAACATCACACCACCT	95	2358
501431	25851	25870	GTAAATGGGAACATCACAC	64	2359
501432	25856	25875	CATCTGTAAATGGGAACAT	49	2360
501433	25861	25880	TTTCCCATCTGTAAATGGGA	0	2361
501434	25866	25885	TGAGGTTTCCCATCTGTAAA	61	2362
501435	25900	25919	GACCTTGGGCAAGTTACCTA	88	2363
501436	25905	25924	TGTGTGACCTTGGGCAAGTT	82	2364
501437	25910	25929	AAATCTGTGTGACCTTGGGC	67	2365
501438	25915	25934	GATTCAAATCTGTGTGACCT	89	2366
501439	25920	25939	ACAGGGATTCAAATCTGTGT	73	2367
501440	25950	25969	GGAAAGGCACAGGCTTTGGG	88	2368
501441	25981	26000	AATGTCTGTTGGTGGGCAGG	77	2369
501442	26005	26024	GGCAAAGTAACATACCTGCT	94	2370
501443	26010	26029	CTTAAGGCAAAGTAACATAC	91	2371
501444	26069	26088	TGTAAGGTCACAGAGCTTGT	54	2372
501445	26102	26121	GGAAACTAACACTCAGAGAG	70	2373
501446	26107	26126	AATGAGGAAACTAACACTCA	62	2374
501447	26165	26184	TTTCTTATCTTCAATCCTCA	95	2375
501448	26170	26189	TCTCATTTCTTATCTTCAAT	92	2376
501449	26175	26194	GGTGCTCTCATTTCTTATCT	81	2377
501450	26200	26219	CCCATCATGACCAGGCCCTG	91	2378
501451	26300	26319	AGGCCTCGGGAAGCACCTGG	89	2379
501452	26305	26324	GGAGCAGGCCTCGGGAAGCA	90	2380
501453	26331	26350	ATGTGGGCTGTGCTGAGAGA	64	2381
501454	26353	26372	AGAAAAAGCAACCAAAGCAC	89	2382
501455	26358	26377	CCTGCAGAAAAAGCAACCAA	81	2383
501456	26363	26382	CCAGACCTGCAGAAAAAGCA	76	2384
501457	26385	26404	CCTAAGGAGTGAGGGTATCT	79	2385
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	48	425

Tabla 36

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501303	23656	23675	CTCTGAGTGCAAAGGCTCTG	40	2386

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	501304	23661	23680	AGCAGCTCTGAGTGCAAAGG	48	2387
	501305	23666	23685	CCCAGAGCAGCTCTGAGTGC	45	2388
	501306	23671	23690	CTTTCCCCAGAGCAGCTCTG	25	2389
	501307	23694	23713	TGACCCTGCTTAGAGGACCT	29	2390
	501308	23699	23718	ATTCCTGACCCTGCTTAGAG	5	2391
10	501309	23704	23723	CCAGCATTCTGACCCTGCT	14	2392
	501310	23709	23728	GAAACCCAGCATTCTGACC	18	2393
	501311	23714	23733	GGACTGAAACCCAGCATTCC	11	2394
	501312	23719	23738	AGCCAGGACTGAAACCCAGC	34	2395
	501313	23724	23743	GGCAGAGCCAGGACTGAAAC	47	2396
15	501314	23729	23748	TAGGCGGCAGAGCCAGGACT	43	2397
	501315	23734	23753	GGCAGTAGGCGGCAGAGCCA	28	2398
	501316	23770	23789	ACCAGAGACAGGCACTGACT	59	2399
	501317	23792	23811	TGGACAGCCAGGGAGACTGG	36	2400
	501318	23797	23816	CTAATTGGACAGCCAGGGAG	20	2401
20	501319	23802	23821	ATAGCCTAATTGGACAGCCA	63	2402
	501320	23807	23826	CCAGTATAGCCTAATTGGAC	40	2403
	501321	23813	23832	GGTCATCCAGTATAGCCTAA	53	2404
	501322	23855	23874	GACTTGCCCAGCAACCCATC	65	2405
	501323	23860	23879	CTCCAGACTTGCCCAGCAAC	28	2406
25	501324	23865	23884	CCCACCTCCAGACTTGCCCA	26	2407
	501325	23870	23889	ACTTTCCACCTCCAGACTT	18	2408
	501326	23875	23894	ATAGGACTTTCCACCTCCA	61	2409
	501327	23880	23899	CCTTCATAGGACTTTCCAC	56	2410
	501328	23885	23904	TCCTACCTTCATAGGACTTT	40	2411
30	501329	23890	23909	AAAAATCCTACCTTCATAGG	0	2412
	501330	23921	23940	TGCCTCATAATTGCTCCTTC	49	2413
	501331	23926	23945	AGGTCTGCCTCATAATTGCT	8	2414
	501332	23931	23950	TCCAGAGGTCTGCCTCATAA	64	2415
	501333	23957	23976	ATAAAGAGGCTGGGCCATAG	8	2416
35	501334	23981	24000	CAGGATGTGAACCTACAAAA	59	2417
	501335	24024	24043	GTAGCATCTAATAACACCAC	61	2418
	501336	24029	24048	GTTCAAGTAGCATCTAATAAC	59	2419
	501337	24034	24053	TGGGTGTTCAAGTAGCATCTA	50	2420
	501338	24089	24108	TATGTGACCCAGGCAAGCT	32	2421
40	501339	24094	24113	CTCACTATGTGACCCAGGC	59	2422
	501340	24099	24118	TTCTACTCACTATGTGACCC	56	2423
	501341	24104	24123	TTTGGTTCTACTCACTATGT	57	2424
	501342	24109	24128	CAGACTTTGGTTCTACTCAC	63	2425
	501343	24114	24133	AGGTTCAAGCTTTGGTTCTA	58	2426
45	501344	24119	24138	AACCTAGGTTCAAGCTTTGG	59	2427
	501345	24124	24143	AGTCAAACCTAGGTTCAAGC	68	2428
	501346	24129	24148	AGAAGAGTCAAACCTAGGTT	56	2429
	501347	24134	24153	TTAGCAGAAGAGTCAAACCT	38	2430
	501348	24139	24158	TTAGTTTAGCAGAAGAGTCA	36	2431
50	501349	24164	24183	GTGTGATGCATCAGAGGGAA	40	2432
	501350	24169	24188	CCCTGGTGTGATGCATCAGA	50	2433
	501351	24174	24193	CCTTTCCCTGGTGTGATGCA	53	2434
	501352	24197	24216	AAATGCTAGGCCTCAAGATG	17	2435
	501353	24202	24221	GAAGGAAATGCTAGGCCTCA	64	2436
55	501354	24207	24226	GGAAGGAAGGAAATGCTAGG	31	2437
	501355	24212	24231	TAGGAGGAAGGAAGGAAATG	11	2438
	501356	24217	24236	ACTTTTAGGAGGAAGGAAGG	0	2439
	501357	24222	24241	CTTTGACTTTTAGGAGGAAG	60	2440
	501358	24227	24246	AACTGCTTTGACTTTTAGGA	39	2441
60	501359	24232	24251	TTAACAACCTGCTTTGACTTT	30	2442
	501360	24237	24256	GAAAGTTAACAACCTGCTTTG	37	2443
	501361	24447	24466	TACCATCTGCTCTGTGAAAG	21	2444
	501362	24452	24471	CTTCATACCATCTGCTCTGT	29	2445

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501363	24483	24502	CAAGCACCTACTGTGTGCCC	13	2446
501364	24488	24507	TTCACCAAGCACCTACTGTG	21	2447
501365	24493	24512	ACATCTTCACCAAGCACCTA	0	2448
501366	24516	24535	CCACTACATGCCCTTTGCTC	51	2449
501367	24557	24576	CTGAAGAAGTGGGCCACCTC	52	2450
501368	24582	24601	ACCCATACCCCCATTCTTCC	22	2451
501369	24587	24606	TCCTCACCCATACCCCATTC	9	2452
501370	24636	24655	AGCCTGGTGACTGCAGGAGA	61	2453
501371	24641	24660	CAGGAAGCCTGGTGACTGCA	45	2454
501372	24666	24685	TCCAGCAGCTGATGGGCAGT	43	2455
501373	24671	24690	TGGACTCCAGCAGCTGATGG	19	2456
501374	24695	24714	CTTGGTGCCCTAGGATGAC	33	2457
501375	24700	24719	ATTGGCTTGGTGCCCTAGG	8	2458
501376	24705	24724	ACTTAATTGGCTTGGTGCCC	36	2459
501377	24774	24793	CACTGAGGGCTGTAATTATG	21	2460
501378	24779	24798	AAGGACACTGAGGGCTGTAA	24	2461
501379	24784	24803	GCCTGAAGGACACTGAGGGC	2	2462
501380	24789	24808	AGGCAGCCTGAAGGACACTG	14	2463
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	81	425

Tabla 37

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501226	21041	21060	TGTTCTGACTCCTGGGTGG	26	2464
501227	21046	21065	CTGACTGTTCTGACTCCTG	61	2465
501228	21091	21110	TGCTGCAATCAGATGCCACC	65	2466
501229	21096	21115	GCCGATGCTGCAATCAGATG	68	2467
501230	21101	21120	GGGATGCCGATGCTGCAATC	69	2468
501231	21119	21138	GTCCAGCAGAAGCTGGTGGG	19	2469
501232	21124	21143	GAGGAGTCCAGCAGAAGCTG	15	2470
501233	21129	21148	GCTGGGAGGAGTCCAGCAGA	12	2471
501234	21134	21153	CTGTGGCTGGGAGGAGTCCA	14	2472
501235	21139	21158	CCCAGCTGTGGCTGGGAGGA	0	2473
501236	21144	21163	TCTGCCCCAGCTGTGGCTGG	0	2474
501237	21149	21168	CTTCCTCTGCCCCAGCTGTG	41	2475
501238	21154	21173	CAGTACTTCTCTGCCCCAG	40	2476
501239	21159	21178	GCTGTCACTACTTCTCTGCTG	50	2477
501240	21164	21183	ACCTGGCTGTCACTACTTCC	70	2478
501241	21169	21188	TTGCCACCTGGCTGTCACTA	68	2479
501242	21174	21193	AGTCCTTGCCACCTGGCTGT	50	2480
501243	21179	21198	CTGCCAGTCCTTGCCACCTG	53	2481
501244	21184	21203	AAACACTGCCAGTCCTTGCC	63	2482
501245	21213	21232	GGAAGTGAGGGTTCAGTTGG	30	2483
501246	21369	21388	CTCTCTGGGCTTCAGTTTCC	45	2484
501247	21374	21393	CTCACCTCTCTGGGCTTCAG	61	2485
501248	21379	21398	GTCTCCTCACCTCTCTGGGC	61	2486
501249	21384	21403	GCTAAGTCTCCTCACCTCTC	71	2487
501250	21490	21509	ATCTGTTTTCTTCAGAGGG	55	2488
501251	21565	21584	TTCTTCTCTCTGCTCCCCA	55	2489
501252	21570	21589	CCAAGTTCCTTCTCTCTGCT	15	2490
501253	21575	21594	TGTCCCCAAGTTCCTTCTCT	32	2491
501254	21659	21678	GGTCAAGGTCACTCAGCCAG	62	2492
501255	21681	21700	CCCTATTTTGATGGTGATAC	57	2493
501256	21708	21727	TGGACTCCTGTGAGTTTGTC	67	2494
501257	21713	21732	GCACTTGACTCCTGTGAGT	25	2495
501258	21718	21737	CACAGGCACTTGACTCCTG	27	2496
501259	21723	21742	CCTTGACAGGCACTTGAC	18	2497

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	501260	21728	21747	CATGCCCTTGACAGGCACT	14	2498
	501261	21733	21752	CCCTCCATGCCCTTGACAG	29	2499
	501262	21755	21774	AGGCCCATAAAGCTTTGGGA	49	2500
	501263	21760	21779	ACAAGAGGCCCATAAAGCTT	26	2501
10	501264	21765	21784	GATGCACAAGAGGCCCATAA	65	2502
	501265	21770	21789	GGTATGATGCACAAGAGGCC	58	2503
	501266	21821	21840	CTGGCCACTCTTCAGGCCCC	32	2504
	501267	21826	21845	GTGCTCTGGCCACTCTTCAG	0	2505
	501268	21873	21892	GATCCATATCTGGATCCCCA	2	2506
	501269	21878	21897	GGTCTGATCCATATCTGGAT	20	2507
15	501270	21933	21952	GCTGATTACAAGCTGATTCT	77	2508
	501271	21938	21957	TAAGTCTGATTACAAGCTG	39	2509
	501272	21996	22015	ACAATGGAGAAACAAAAGAG	6	2510
	501273	22019	22038	TTTGAAGATAAAGTCAGACC	35	2511
20	501274	22075	22094	GTCTATGCAGGCCTGGAATT	54	2512
	501275	22080	22099	CTAAGGTCTATGCAGGCCTG	53	2513
	501276	22085	22104	AAACACTAAGGTCTATGCAG	32	2514
	501277	22090	22109	ATGATAAACACTAAGGTCTA	43	2515
	501278	22095	22114	CTGGGATGATAAACACTAAG	53	2516
25	501279	22100	22119	CTTCTCTGGGATGATAAACA	0	2517
	501280	22105	22124	CTTCTCTCTCTGGGATGAT	0	2518
	501281	22126	22145	AAGCCTTTGGAAAGAGAAGG	31	2519
	501282	22131	22150	CCAGGAAGCCTTTGGAAAGA	31	2520
	501283	22136	22155	GTCTTCCAGGAAGCCTTTGG	51	2521
30	501284	22141	22160	CAGCAGTCTTCCAGGAAGCC	54	2522
	501285	22146	22165	TAAGGCAGCAGTCTTCCAGG	59	2523
	501286	22151	22170	GGTGATAAGGCAGCAGTCTT	56	2524
	501287	22156	22175	GAGATGGTGATAAGGCAGCA	78	2525
	501288	22162	22181	AACCCAGAGATGGTGATAAG	23	2526
35	501289	22167	22186	TTCAAAACCCAGAGATGGTG	64	2527
	501290	22172	22191	CATCCTTCAAAACCCAGAGA	62	2528
	501291	22194	22213	CTGATAATGAGATAAAGCAA	3	2529
	501292	22231	22250	CAGAGGCCCTTCCCTGCTTT	42	2530
	501293	22266	22285	TGGGAGCCCCCAGTCCACCT	48	2531
40	501294	22271	22290	GCCAGTGGGAGCCCCCAGTC	0	2532
	501295	22311	22330	TGGCCTGGGAGCTGGCCTGG	13	2533
	501296	22349	22368	CTCTCAGGCAATCCCAACCT	27	2534
	501297	22354	22373	AGGCCCTCTCAGGCAATCCC	62	2535
45	501298	22359	22378	GGCCCAGGCCCTCTCAGGCA	34	2536
	501299	22364	22383	TCTCAGGCCAGGCCCTCTC	27	2537
	501300	22403	22422	CTCCTGGAGAGGGAAGCTGG	31	2538
	501301	22408	22427	GGAGGCTCCTGGAGAGGGAA	0	2539
	501302	22413	22432	AGTTGGGAGGCTCCTGGAGA	0	2540
50	413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	80	425

Tabla 38

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
55	484013	18880	18899	CAGAGGCAGCTATAGGCCTG	43	1299
		20790	20809			
	495657	18871	18890	CTATAGGCCTGGATGCCCAA	72	1930
		20781	20800			
60	501152	19132	19151	GCTGGAACAAAGCCTTGACAG	52	2541
	501153	19261	19280	AAGAAGAGGTGCGAGAGTGA	17	2542
	501154	19360	19379	GCTACTGGCATTGCTCCTCC	75	2543
	501155	19392	19411	ACATGTGGCATTGTAGGT	66	2544
	501156	19421	19440	GGAACATTAAATTTTAAAC	20	2545
65	501157	19775	19794	TAGGATGAGGGTGATAATCC	37	2546

ES 2 917 181 T3

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	501158	19804	19823	CCTAACTCTAGCTTTGGTTT	63	2547
	501159	19809	19828	AGTCACCTAACTCTAGCTTT	20	2548
	501160	19854	19873	GCCCTGGGCCAGCTCTGCCC	15	2549
	501161	19867	19886	TCTGAGAAAGAGGGCCCTGG	26	2550
	501162	19872	19891	CTAAATCTGAGAAAGAGGGC	0	2551
10	501163	19903	19922	CTGAGGGCAGCAGTGTCTGA	35	2552
	501164	19908	19927	CATGCCTGAGGGCAGCAGTG	54	2553
	501165	19913	19932	TCTCACATGCCTGAGGGCAG	74	2554
	501166	19963	19982	CAGGAAGGCCACACCTCGGG	23	2555
	501167	19968	19987	GTGACCAGGAAGGCCACACC	12	2556
15	501168	19973	19992	TCAAAGTGACCAGGAAGGCC	33	2557
	501169	19978	19997	TGATATCAAAGTGACCAGGA	22	2558
	501170	19983	20002	ATATCTGATATCAAAGTGAC	3	2559
	501171	19988	20007	GCCCAATATCTGATATCAA	74	2560
	501172	20044	20063	GACCCAGGGCCAGCCAGG	18	2561
20	501173	20049	20068	TCTCAGACCCAGGGCCCAGC	55	2562
	501174	20093	20112	TGAGACTGGATTCCACCCCC	24	2563
	501175	20227	20246	TACAATGCTACGCTGTTGAG	36	2564
	501176	20232	20251	ATCTCTACAATGCTACGCTG	73	2565
	501177	20237	20256	TCATCATCTCTACAATGCTA	65	2566
25	501178	20242	20261	GTCCCTCATCATCTCTACAA	22	2567
	501179	20247	20266	TCCCAGTCCCTCATCATCTC	49	2568
	501180	20252	20271	CAGGCTCCCAGTCCCTCATC	16	2569
	501181	20257	20276	GTATTCAGGCTCCCAGTCCC	7	2570
	501182	20296	20315	TGCTTGAGGTCAGGGTGTGG	65	2571
30	501183	20301	20320	TCACTTGCTTGAGGTCAGGG	83	2572
	501184	20306	20325	CAAAATCACTTGCTTGAGGT	72	2573
	501185	20311	20330	AGAGGC AAAATCACTTGCTT	59	2574
	501186	20397	20416	CCACAGCACTCTCTGGGAAG	30	2575
	501187	20402	20421	CCGTCCCACAGCACTCTCTG	27	2576
35	501188	20407	20426	CTTACCGTCCCACAGCACT	39	2577
	501189	20442	20461	GGAAAGCAATCCCCTTCTCC	41	2578
	501190	20447	20466	CACCCGGAAGCAATCCCCT	18	2579
	501191	20452	20471	TTTACCACCCGGAAGCAAT	12	2580
	501192	20457	20476	GCTCTTTTACCACCCGAAA	55	2581
40	501193	20462	20481	GAGCAGCTCTTTTACCACCC	66	2582
	501194	20541	20560	GCAGCACTTGCTTTACACAC	60	2583
	501195	20546	20565	CCCAGGCAGCACTTGCTTTA	33	2584
	501196	20551	20570	CTGCTCCCAGGCAGCACTTG	0	2585
	501197	20639	20658	ACAACCCTGCTACCTACAGA	23	2586
45	501198	20644	20663	GGAACACAACCCTGCTACCT	37	2587
	501199	20668	20687	GTACAAGTTTCTCCACCTAT	80	2588
	501200	20673	20692	CCTAGGTACAAGTTTCTCCA	79	2589
	501201	20714	20733	GCACTGAGCCAGAGATGGG	22	2590
	501202	20719	20738	ACTGAGGACTGACCCAGAG	0	2591
50	501203	20724	20743	CCATCACTGAGGACTGACCC	33	2592
	501204	20729	20748	CAGCCCCATCACTGAGGACT	18	2593
	501205	20771	20790	GGATGCCCAAGTTAGACTGG	24	2594
	495670	20776	20795	GGCCTGGATGCCCAAGTTAG	69	1943
	501206	20802	20821	CCAGAGCAGCTCAGAGGCA	55	2595
55	501207	20807	20826	CAAATCCAGAGCAGCCTCAG	13	2596
	501208	20812	20831	ATAAGCAAATCCAGAGCAGC	18	2597
	501209	20817	20836	AATCCATAAGCAAATCCAGA	60	2598
	501210	20822	20841	GAGCAAATCCATAAGCAAAT	70	2599
	501211	20827	20846	TAGCTGAGCAAATCCATAAG	58	2600
60	501212	20832	20851	CTGCATAGCTGAGCAAATCC	79	2601
	501213	20837	20856	GTTTACTGCATAGCTGAGCA	84	2602
	501214	20842	20861	TAGAGGTTTACTGCATAGCT	75	2603
	501215	20868	20887	GATTCATCTGTGGTAAGAGG	55	2604

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501216	20873	20892	TACCTGATTCATCTGTGGTA	44	2605
501217	20878	20897	CTTGGTACCTGATTCATCTG	64	2606
501218	20884	20903	CCAGGACTTGGTACCTGATT	54	2607
501219	20889	20908	GGGTGCCAGGACTTGGTACC	26	2608
501220	20913	20932	GCCATCCCACTGCCAGTGAC	23	2609
501221	20937	20956	ACAGCACCAATGTCACITTA	55	2610
501222	20950	20969	TCTGCACACTCCCACAGCAC	52	2611
501223	20955	20974	CTCTCTCTGCACACTCCAC	59	2612
501224	20960	20979	CTGCACTCTCTCTGCACACT	76	2613
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	77	425

Tabla 39

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501075	16484	16503	GTCCTGGCCTCTACCCTGAA	57	2614
501076	16510	16529	GAAGGACTGGGATGCTAGGT	65	2615
501077	16515	16534	GGCATGAAGGACTGGGATGC	49	2616
501078	16520	16539	AGGGAGGCATGAAGGACTGG	22	2617
501079	16525	16544	GAAACAGGGAGGCATGAAGG	21	2618
501080	16530	16549	GTAGAGAAACAGGGAGGCAT	34	2619
501081	16535	16554	GAAAAGTAGAGAAACAGGGA	0	2620
501082	16540	16559	AGTTGGAAAAGTAGAGAAAC	11	2621
501083	16546	16565	GAGTCTAGTTGGAAAAGTAG	1	2622
501084	16551	16570	ACTGTGAGTCTAGTTGGAAA	33	2623
501085	16556	16575	CAGAGACTGTGAGTCTAGTT	51	2624
501086	16561	16580	CAGCACAGAGACTGTGAGTC	59	2625
501087	16566	16585	GACTGCAGCACAGAGACTGT	29	2626
501088	16571	16590	AGTCAGACTGCAGCACAGAG	25	2627
501089	16576	16595	AGTTTAGTCAGACTGCAGCA	35	2628
501090	16673	16692	GATGCCTTCCAGGAGGAAGG	19	2629
501091	16678	16697	TTAGGGATGCCTTCCAGGAG	31	2630
501092	16683	16702	TGTTCTTAGGGATGCCTTCC	44	2631
501093	16808	16827	AGGCTGAGTTCTGCTCCTGG	72	2632
501094	16813	16832	GCTAGAGGCTGAGTTCTGCT	83	2633
501095	16818	16837	CATCTGCTAGAGGCTGAGTT	67	2634
501096	16823	16842	TTGGGCATCTGCTAGAGGCT	65	2635
501097	16828	16847	GCTTCTTGGGCATCTGCTAG	75	2636
501098	16833	16852	CCTCTGCTTCTTGGGCATCT	84	2637
501099	16896	16915	TTTCTAAGTACCCTTTACAC	34	2638
501100	16901	16920	AGTGCTTTCTAAGTACCCTT	86	2639
501101	16941	16960	GGAGAGAGAAGGGTGAACC	26	2640
501102	16949	16968	AGAGGAAGGGAGAGAGAAGG	13	2641
501103	17007	17026	GGGAAAGGTCTTCTCCAGCT	89	2642
501104	17012	17031	CAGGAGGGAAAGGTCTTCTC	60	2643
501105	17017	17036	GGAATCAGGAGGGAAAGGTC	25	2644
501106	17038	17057	GGGTCAAGCAGAGCTTTCTG	66	2645
501107	17109	17128	ATGAATAAACAGGGCCTAGA	37	2646
501108	17114	17133	CTGTGATGAATAAACAGGCG	67	2647
501109	17138	17157	TGAATGACTGAATGCTTGAG	39	2648
501110	17143	17162	TTTGCTGAATGACTGAATGC	53	2649
501111	17207	17226	TCTCATTCATCTGGGCCCTG	72	2650
501112	17244	17263	TGGGAAAAGGTATGTGTGTG	16	2651
501113	17249	17268	CATTATGGGAAAAGGTATGT	8	2652
501114	17254	17273	TTTCTCATTATGGGAAAAGG	38	2653
501115	17259	17278	AGCCCTTTCTCATTATGGGA	47	2654
501116	17264	17283	TACTCAGCCCTTTCTCATT	43	2655
501117	17269	17288	CCCTGTACTCAGCCCTTTCT	65	2656
501118	17274	17293	CTCACCCCTGTACTCAGCCC	73	2657

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501119	17279	17298	CCCATCTCACCCCTGTACTC	66	2658
501120	17284	17303	CCTGTCCCATCTCACCCCTG	13	2659
501121	17289	17308	CCCTGCCTGTCCCATCTCAC	36	2660
501122	17328	17347	AGTCTTCCTTCTCCTCCACC	75	2661
501123	17333	17352	TGGAAAGTCTTCCTTCTCCT	72	2662
501124	17338	17357	TTCTCTGGAAAGTCTTCCTT	66	2663
501125	17420	17439	TTGGTCAGTCTTTTAGCACA	64	2664
501126	17425	17444	CTAGTTTGGTCAGTCTTTTA	68	2665
501127	17450	17469	AGGTAGAGTTCTATTGCTTC	81	2666
501128	17530	17549	GTCTCCACTTGGTGCCTCAC	72	2667
501129	17535	17554	AAGCTGTCTCCACTTGGTGC	61	2668
501130	17540	17559	ACAGGAAGCTGTCTCCACTT	69	2669
501131	17545	17564	CTCACACAGGAAGCTGTCTC	44	2670
501132	17614	17633	AGCTGCCATCTCTGGAGGGT	15	2671
501133	17619	17638	GGCAAAGCTGCCATCTCTGG	52	2672
501134	17624	17643	GTCATGGCAAAGCTGCCATC	7	2673
501135	17664	17683	CCTTTCAGCGGGAGTCCACA	44	2674
501136	17687	17706	TTCCAGGCTCCTCCAGGCAG	36	2675
501137	17692	17711	CTCTCTTCCAGGCTCCTCCA	44	2676
501138	17720	17739	ATGCCACTTCATCAAGGCTG	33	2677
501139	17725	17744	AAGAGATGCCACTTCATCAA	36	2678
501140	17730	17749	TGCCAAAGAGATGCCACTTC	63	2679
501141	17735	17754	CCAAGTGCCAAAGAGATGCC	39	2680
501142	17740	17759	TCAGGCCAAGTGCCAAAGAG	30	2681
501143	17745	17764	GGAAGTCAGGCCAAGTGCCA	38	2682
501144	17750	17769	GTCTAGGAAGTCAGGCCAAG	46	2683
501145	17755	17774	GGGAGGTCTAGGAAGTCAGG	19	2684
501146	17760	17779	CCCCAGGGAGGTCTAGGAAG	32	2685
501147	17765	17784	TCCAGCCCCAGGGAGGTCTA	30	2686
501148	17770	17789	GCTCTTCCAGCCCCAGGGAG	36	2687
501149	17804	17823	AGAGTGAGGGTCAGTACATA	15	2688
501150	17809	17828	GTAGCAGAGTGAGGGTCAGT	28	2689
501151	17933	17952	TAGGTGAGTGAGAAAAGTCAC	16	2690
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	78	425

Tabla 40

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
500994	15257	15276	CATCTGCACCATAATCTGCA	72	2691
500995	15292	15311	TTTACCCAAAAGGTTACACAG	64	2692
500996	15297	15316	ATTGATTTACCCAAAAGGTT	32	2693
500997	15318	15337	GAGTTTGTGTTTCCCATTTC	69	2694
500998	15323	15342	AAAAGGAGTTTGTGTTTCCC	81	2695
500999	15328	15347	ATAAGAAAAGGAGTTTGTGT	30	2696
501000	15333	15352	CTCTAATAAGAAAAGGAGTT	33	2697
501001	15338	15357	TTCTGCTCTAATAAGAAAAG	12	2698
501002	15343	15362	GCTAATTCTGCTCTAATAAG	28	2699
501003	15348	15367	GAATGGCTAATTCTGCTCTA	48	2700
501004	15353	15372	GCTTAGAATGGCTAATTCTG	69	2701
501005	15358	15377	GCAGGGCTTAGAATGGCTAA	59	2702
501006	15363	15382	CAGAGGCAGGGCTTAGAATG	56	2703
501007	15368	15387	GGAAGCAGAGGCAGGGCTTA	68	2704
501008	15373	15392	ACATGGGAAGCAGAGGCAGG	66	2705
501009	15378	15397	AGGTCACATGGGAAGCAGAG	57	2706
501010	15431	15450	TCCTCACTGTGCAGATGAGA	30	2707
501011	15436	15455	AGTCCTCCTCACTGTGCAGA	48	2708
501012	15441	15460	CAACCAGTCCTCCTCACTGT	33	2709

ES 2 917 181 T3

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	501013	15446	15465	CATCTCAACCAGTCCTCCTC	52	2710
	501014	15504	15523	TTAGGGACAAGAATGGAATC	23	2711
	501015	15509	15528	AGCAGTTAGGGACAAGAATG	10	2712
	501016	15514	15533	CCCACAGCAGTTAGGGACAA	63	2713
	501017	15568	15587	TTTTACAAGGAGAAGCTGA	47	2714
10	501018	15573	15592	CACCATTTTACAAGGAGAA	76	2715
	501019	15578	15597	GAGTGCACCATTTTACAAG	71	2716
	501020	15646	15665	ATCACAATATATGGGCAAGC	82	2717
	501021	15651	15670	TCCCCATCACAATATATGGG	39	2718
	501022	15671	15690	CAAGGAATCTCCAAAATACG	37	2719
15	501023	15703	15722	ATGGCAACACTACTAGCTTG	27	2720
	501024	15708	15727	CTGCCATGGCAACACTACTA	56	2721
	501025	15729	15748	TAGCTACTGCAGTGGAAAGG	71	2722
	501026	15734	15753	AAAAGTAGCTACTGCAGTGG	69	2723
	501027	15739	15758	ATTCAAAAAGTAGCTACTGC	59	2724
20	501028	15744	15763	AGCACATTCAAAAAGTAGCT	59	2725
	501029	15804	15823	CTGGACATGATTGCTGAGGA	63	2726
	501030	15809	15828	GGACCCTGGACATGATTGCT	74	2727
	501031	15814	15833	ATCCAGGACCCTGGACATGA	69	2728
	501032	15839	15858	TTCTGATACCGAACATGGA	22	2729
25	501033	15876	15895	GGTAAGGCCAAGGAAGTGAG	78	2730
	501034	15881	15900	CAAGAGGTAAGGCCAAGGAA	80	2731
	501035	15933	15952	ACCTGGGTTTTTGTGTATTC	82	2732
	501036	15938	15957	CATACACCTGGGTTTTTGTG	57	2733
	501037	15943	15962	TACTCCATACACCTGGGTTT	69	2734
30	501038	15991	16010	TTATCCACAGAAGATCTCCC	75	2735
	501039	16046	16065	CTGAGTGCTGCTAACTTGGG	70	2736
	501040	16051	16070	GAAATCTGAGTGCTGCTAAC	78	2737
	501041	16082	16101	CACTAAATTAGGAAGCTGGG	79	2738
	501043	16105	16124	CCCTCTCTAGGTTTCCCAT	63	2739
35	501045	16110	16129	TCCTCCCCTCTCTAGGTTTC	34	2740
	501047	16115	16134	CCTCTTCTCCCCTCTCTAG	24	2741
	501049	16120	16139	CTAAGCCTCTTCTCCCCTC	33	2742
	501050	16171	16190	GCCTGCTGCAGGGAGCCAGG	4	2743
	501051	16208	16227	GGCCATCAGGACCCTGCAGG	30	2744
40	501052	16213	16232	AAGTGGGCCATCAGGACCCT	5	2745
	501053	16227	16246	GTGTGCCAGGTGGGAAGTGG	0	2746
	501054	16232	16251	GCTAGGTGTGCCAGGTGGGA	38	2747
	501055	16237	16256	GCTATGCTAGGTGTGCCAGG	62	2748
	501056	16242	16261	ACACAGCTATGCTAGGTGTG	22	2749
45	501057	16247	16266	CCAGCACACAGCTATGCTAG	25	2750
	501058	16252	16271	GAGAGCCAGCACACAGCTAT	44	2751
	501059	16257	16276	TACTGGAGAGCCAGCACACA	57	2752
	501060	16262	16281	CAAACACTGGAGAGCCAGC	59	2753
	501061	16288	16307	TGGGACATCTGGCCCAAAGG	67	2754
50	501062	16293	16312	CCCCTGGGACATCTGGCCC	77	2755
	501063	16305	16324	CTTAAAGCAGGGCCCACTGG	49	2756
	501064	16310	16329	GTATCCTTAAAGCAGGGCCC	80	2757
	501065	16364	16383	TTCTTTTCTGAAAAGATTAA	16	2758
	501066	16369	16388	GTGAGTTCTTTTCTGAAAAG	48	2759
55	501067	16428	16447	ACTGGTGCCTAAGAGCCCTA	76	2760
	501068	16433	16452	CCTCCACTGGTGCCTAAGAG	66	2761
	501069	16438	16457	CACTCCCTCCACTGGTGCCT	71	2762
	501070	16459	16478	AGAAGACAGCCAGTCAGAGC	67	2763
	501071	16464	16483	GGCAGAGAAGACAGCCAGTC	53	2764
60	501072	16469	16488	CTGAAGGCAGAGAAGACAGC	11	2765
	501073	16474	16493	CTACCCTGAAGGCAGAGAAG	0	2766
	501074	16479	16498	GGCCTCTACCCTGAAGGCAG	1	2767
	413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	79	425

Tabla 41

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	500917	12407	12426	TGTCAGAAAGGACTCCTCTG	37	2768
	500918	12412	12431	ACAGCTGTCAGAAAGGACTC	47	2769
	500919	12417	12436	CCTCAACAGCTGTCAGAAAG	22	2770
	500920	12439	12458	ACCCACCCCAGCCTGTTGCA	56	2771
	500921	12474	12493	CAAGCAGATCCACAGTGATG	16	2772
10	500922	12479	12498	AGTTTCAAGCAGATCCACAG	37	2773
	500923	12500	12519	CCCCCAACAATCTAGCCACT	41	2774
	500924	12505	12524	AGTTACCCCCAACAATCTAG	16	2775
	500925	12510	12529	TTCCCAGTTACCCCCAACA	16	2776
	500926	12515	12534	CTCAGTTCCCAGTTACCCCC	44	2777
15	500927	12520	12539	CAACCCTCAGTTCCCAGTTA	26	2778
	500928	12549	12568	TCTGACTTAGGACTAGGTTA	70	2779
	500929	12554	12573	CTCATTCTGACTTAGGACTA	64	2780
	500930	12559	12578	ATGTTCTCATTCTGACTTAG	44	2781
	500931	12564	12583	GAGTAATGTTCTCATTCTGA	44	2782
20	500932	12569	12588	CATGAGAGTAATGTTCTCAT	44	2783
	500933	12618	12637	GGAAGTGATGTAGGTGAGGG	23	2784
	500934	12671	12690	AGCCTAGATGAGCCCTTGGT	65	2785
	500935	12676	12695	TTCTCAGCCTAGATGAGCCC	69	2786
	500936	12681	12700	CTCCTTTCTCAGCCTAGATG	52	2787
25	500937	12686	12705	TGGCCCTCCTTTCTCAGCCT	54	2788
	500938	12691	12710	ACTCTTGGCCCTCCTTTCTC	26	2789
	500939	12696	12715	ACATTACTCTTGGCCCTCCT	59	2790
	500940	12779	12798	TTGCTGTTGAATTTGAGGGC	53	2791
	500941	12784	12803	AGTACTTGCTGTTGAATTTG	45	2792
30	500942	12806	12825	CAGCACTAATTTTACAAC	78	2793
	500943	12834	12853	ATCTGTAACATGAGGGTTGG	36	2794
	500944	12839	12858	ATCCCATCTGTAACATGAGG	69	2795
	500945	12844	12863	CAGTGATCCCATCTGTAACA	67	2796
	500946	12890	12909	GCCTGGCTTTGATAACCCTG	63	2797
35	500947	12895	12914	TTCTAGCCTGGCTTTGATAA	20	2798
	500948	12917	12936	CAGACTGGGAGATGGATCTG	31	2799
	500949	12922	12941	GGCCACAGACTGGGAGATGG	47	2800
	500950	12927	12946	AGTCAGGCCACAGACTGGGA	72	2801
	500951	12932	12951	TAAGGAGTCAGGCCACAGAC	47	2802
40	500952	12937	12956	TGGCTTAAGGAGTCAGGCCA	43	2803
	500953	12942	12961	TCTCTGGCTTAAGGAGTCA	71	2804
	500954	12977	12996	GCCCTGCACTCAGCCCTTCA	19	2805
	500955	12982	13001	ACAGAGCCCTGCACTCAGCC	54	2806
	500956	13026	13045	GACAACCTTCACTCATTCAG	35	2807
45	500957	13098	13117	ATCCACTAGGGCAGGCTTGG	69	2808
	500958	13202	13221	GGCCAGGAGGAAGAGTTTGG	39	2809
	500959	13207	13226	TCATAGGCCAGGAGGAAGAG	20	2810
	500960	13212	13231	TTACTTCATAGGCCAGGAGG	63	2811
	500961	13239	13258	TGGCAGTGGAGGCTGTTTAC	63	2812
50	500962	13306	13325	GCAGGAACAGGAAGACCACC	0	2813
	500963	13311	13330	ATGCTGCAGGAACAGGAAGA	51	2814
	500964	13316	13335	GAGTAATGCTGCAGGAACAG	35	2815
	500965	13321	13340	ATTGGGAGTAATGCTGCAGG	55	2816
	500966	13441	13460	TGGCTCTCTAGATAGGGTGG	75	2817
55	500967	13485	13504	TAAAAGAAGATGTGGTGATT	0	2818
	500968	13490	13509	AAAAATAAAAGAAGATGTGG	0	2819
	500969	13495	13514	GCTATAAAAAATAAAAGAAGA	0	2820
	500970	13500	13519	TAAAGGCTATAAAAAATAAAA	0	2821
	500971	13542	13561	ATTGCTTAAACAGATAAGCA	6	2822
60	500972	13547	13566	AGACAATTGCTTAAACAGAT	32	2823
	500973	13916	13935	GTTCTGTGTTTCCAAGGACT	59	2824
	500974	13921	13940	ACAAGGTTTCTGTTTCCAAG	69	2825
	500975	13926	13945	GACAGACAAGGTTTCTGTTT	72	2826

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
500976	13931	13950	AGAAAGACAGACAAGGTTCC	51	2827
500977	13936	13955	CACTGAGAAAGACAGACAAG	0	2828
500978	13941	13960	CACAGCACTGAGAAAGACAG	36	2829
500979	13962	13981	GCCAGGCACTGTGCTAGATG	63	2830
500980	13967	13986	CCAGTGCCAGGCACTGTGCT	37	2831
500981	13972	13991	TATTACCACTGCCAGGCACT	13	2832
500982	13977	13996	GTACCTATTACCACTGCCAG	64	2833
500983	13982	14001	ACTAAGTACCTATTACCACT	7	2834
500984	14054	14073	AGCTAAAAGCAGGGCTTCCT	0	2835
500985	14177	14196	GCTCCTTGCCAGACTGTGGG	60	2836
500986	14182	14201	AGCCAGCTCCTTGCCAGACT	75	2837
500987	14187	14206	CTTGAGCCAGCTCCTTGCC	54	2838
500988	14192	14211	TCAGCCTTGAGCCAGCTCC	35	2839
500989	14197	14216	GCCACTCAGCCTTGAGCCA	76	2840
500990	14239	14258	GGAAGCAGTAAGGGTGACCA	73	2841
500991	14246	14265	AGCCCTGGGAAGCAGTAAGG	11	2842
500992	14251	14270	TAATAAGCCCTGGGAAGCAG	0	2843
500993	14327	14346	ATCCCCAGAGAGGAAGTGAA	0	2844
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	80	425

Tabla 42

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
500840	11204	11223	ATAACCACAGCGATAATCAC	45	2845
500841	11209	11228	GGCAGATAACCACAGCGATA	79	2846
500842	11228	11247	CAGCACCCACACCAAGAGGG	38	2847
500843	11318	11337	TCAGAGGCTACTGGCTGGAT	69	2848
500844	11323	11342	GGCTGTCAGAGGCTACTGGC	75	2849
500845	11346	11365	AAAAGGACTCAAGTGAGAGA	24	2850
500846	11351	11370	AACAGAAAAGGACTCAAGTG	4	2851
500847	11356	11375	CAGGGAACAGAAAAGGACTC	30	2852
500848	11361	11380	GGACACAGGGAACAGAAAAG	2	2853
500849	11366	11385	TCAAAGGACACAGGGAACAG	24	2854
500850	11371	11390	GGACATCAAAGGACACAGGG	3	2855
500851	11376	11395	CCTAAGGACATCAAAGGACA	3	2856
500852	11413	11432	GCTAGAACAAGGGCAAGTCC	74	2857
500853	11457	11476	AGAACATCCCTATCCCACTG	37	2858
500854	11462	11481	CACAGAGAACATCCCTATCC	59	2859
500855	11509	11528	CCTGTGGATGGCAGAGCCGA	32	2860
500856	11514	11533	CCCAGCCTGTGGATGGCAGA	21	2861
500857	11519	11538	CAGCTCCCAGCCTGTGGATG	0	2862
500858	11553	11572	CATGACAGCCAGGGTCACTG	57	2863
500859	11559	11578	CAAAAACATGACAGCCAGGG	80	2864
500860	11564	11583	TAAGTCAAAAACATGACAGC	24	2865
500861	11569	11588	AACTCTAAGTCAAAAACATG	0	2866
500862	11574	11593	GAACAAACTCTAAGTCAAAA	5	2867
500863	11579	11598	CTAAGGAACAAACTCTAAGT	19	2868
500864	11584	11603	TTCTCCTAAGGAACAAACTC	31	2869
500865	11589	11608	ACAAGTTCTCCTAAGGAACA	28	2870
500866	11594	11613	AGAGTACAAGTTCTCCTAAG	66	2871
500867	11599	11618	TCGCTAGAGTACAAGTTCTC	81	2872
500868	11635	11654	TCCTGACATGATATTAAGTG	50	2873
500869	11640	11659	AATGTTCTGACATGATATT	5	2874
500870	11707	11726	ATGATGTAAATCCTTGACCC	68	2875
500871	11712	11731	ATTCCATGATGTAAATCCTT	63	2876
500872	11717	11736	CCTACATTCCATGATGTAAA	45	2877
500873	11722	11741	CCCTTCCTACATTCCATGAT	56	2878
500874	11727	11746	ACCAGCCCTTCCTACATTCC	54	2879

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
500875	11732	11751	TTCATACCAGCCCTTCCTAC	22	2880
500876	11755	11774	AAGCTGAACTGACTGGTTTG	41	2881
500877	11760	11779	CCAGAAAGCTGAACTGACTG	0	2882
500878	11765	11784	AGATCCCAGAAAGCTGAACT	29	2883
500879	11770	11789	AAAGTAGATCCCAGAAAGCT	15	2884
500880	11775	11794	TCACCAAAGTAGATCCCAGA	58	2885
500881	11780	11799	ATCTTTCACCAAAGTAGATC	33	2886
500882	11785	11804	ACCCAATCTTTCACCAAAGT	18	2887
500883	11790	11809	ACTCCACCCAATCTTTCACC	49	2888
500884	11795	11814	CCCCTACTCCACCCAATCTT	14	2889
500885	11800	11819	GCCCTCCCCTACTCCACCCA	32	2890
500886	11805	11824	TCAGTGCCCTCCCCTACTCC	26	2891
500887	11827	11846	TGCCCAGATAACAAAATGTG	29	2892
500888	11832	11851	GGAGATGCCCAGATAACAAA	56	2893
500889	11857	11876	CAAGGATCTAGAAGGCAGGT	59	2894
500890	11862	11881	AGGACCAAGGATCTAGAAGG	28	2895
500891	11867	11886	CTTCAAGGACCAAGGATCTA	30	2896
500892	11872	11891	AGTATCTTCAAGGACCAAGG	72	2897
500893	11893	11912	AGGCAAACTAGGCCACTGGG	20	2898
500894	11898	11917	CACAGAGGCAAACTAGGCCA	4	2899
500895	11920	11939	CTCACAACAGTGGGACCTTA	69	2900
500896	11925	11944	ACCAGCTCACAACAGTGGGA	43	2901
500897	11930	11949	TGTTCAACAGCTCACAACAG	8	2902
500898	11964	11983	CATGGTCTCTACTTGAATAC	14	2903
500899	11969	11988	GAATCCATGGTCTCTACTTG	18	2904
500900	11974	11993	TCACAGAATCCATGGTCTCT	42	2905
500901	11979	11998	TCCCTTCACAGAATCCATGG	36	2906
500902	11984	12003	GGACTTCCCTTCACAGAATC	23	2907
500903	11989	12008	TCACAGGACTTCCCTTCACA	47	2908
500904	12070	12089	ACCTACCCATACTCCACAG	31	2909
500905	12075	12094	CACCCACCTACCCATACTCC	15	2910
500906	12080	12099	GCATGCACCCACCTACCCAT	41	2911
500907	12085	12104	CCCCAGCATGCACCCACCTA	14	2912
500908	12090	12109	GCTTCCCCCAGCATGCACCC	36	2913
500909	12138	12157	GGCACAGGACAGCCCTCCAA	54	2914
500910	12169	12188	TGTCTGATGAACTCTGCAA	54	2915
500911	12242	12261	TGTCAGAGGGCTCTTCTGAA	0	2916
500912	12247	12266	GCAGGTGTCAGAGGGCTCTT	60	2917
500913	12285	12304	TCTCATGCTAGGTCTGTGC	80	2918
500914	12392	12411	CTCTGCTACATCAAACTTG	25	2919
500915	12397	12416	GACTCCTCTGCTACATCAAA	38	2920
500916	12402	12421	GAAAGGACTCCTCTGCTACA	23	2921
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	75	425

Tabla 43

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501824	27442	27461	TTGGGTCTGATCAATTATTA	14	2922
501825	27447	27466	TGTGGTTGGGTCTGATCAAT	50	2923
501826	27458	27477	GGTTTCTGGGCTGTGGTTGG	20	2924
501827	27469	27488	GATGCTGGGCCGGTTTCTGG	40	2925
501828	27551	27570	CAGGAGATCTGCCTGTCCAA	48	2926
501829	27556	27575	TAGCTCAGGAGATCTGCCTG	32	2927
501830	27561	27580	AGCAGTAGCTCAGGAGATCT	50	2928
501831	27566	27585	TAATTAGCAGTAGCTCAGGA	65	2929
501832	27613	27632	AGGTTTGAGAGGCAGAGGGA	6	2930
501833	27618	27637	CCAGCAGGTTTGAGAGGCAG	29	2931
501834	27623	27642	TTCTGCCAGCAGGTTTGAGA	40	2932

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	501835	27628	27647	TGAGCTTCTGCCAGCAGGTT	64	2933
	501836	27633	27652	CCAGGTGAGCTTCTGCCAGC	43	2934
	501837	27638	27657	GCTTGCCAGGTGAGCTTCTG	61	2935
	501838	27643	27662	TCTTTGCTTGCCAGGTGAGC	67	2936
	501839	27673	27692	TCCAGGGAGAGACCAACAGG	7	2937
10	501840	27678	27697	TCTGGTCCAGGGAGAGACCA	0	2938
	501841	27683	27702	AAATCTCTGGTCCAGGGAGA	26	2939
	501842	27688	27707	GTGAAAAATCTCTGGTCCAG	12	2940
	501843	27693	27712	AAGTGGTGAAAAATCTCTGG	5	2941
	501844	27698	27717	GCACAAAGTGGTGAAAAATC	41	2942
15	501845	27703	27722	CCATGGCACAAAGTGGTGAA	41	2943
	501846	27708	27727	GGGTTCCATGGCACAAAGTG	1	2944
	501847	27761	27780	ATTAAATACTCTAAAACACT	0	2945
	501848	27766	27785	CTTGATTAAATACTCTAAA	5	2946
	501849	27771	27790	TGCACCTTGATTAAATACT	77	2947
20	501850	27776	27795	TCCAATGCACCTTGATTAA	79	2948
	501851	27781	27800	TGAAATCCAATGCACCTTGT	69	2949
	501852	27786	27805	TCCTTTGAAATCCAATGCAC	76	2950
	501853	27791	27810	TAGTTTCCTTTGAAATCCAA	64	2951
	501854	27849	27868	TGTTACTACATGTCTAATCA	32	2952
25	501855	27854	27873	GCACCTGTTACTACATGTCT	87	2953
	501856	27859	27878	AAAAGGCACCTGTTACTACA	57	2954
	501857	27864	27883	TAATAAAAAGGCACCTGTTA	32	2955
	501858	27992	28011	AAATAACAAAGGTATTTTCA	1	2956
	501859	27997	28016	CAAATAAATAACAAAGGTAT	14	2957
30	501860	28002	28021	TGACACAAATAAATAACAAA	18	2958
	501861	28026	28045	TCACAGATTATCAGCAGTA	92	2959
	501862	28031	28050	ATAAATCACAGAATTATCAG	0	2960
	501863	28054	28073	CATTTCTTCACTTACCAAT	41	2961
	501864	28078	28097	CACTTATCTCTTATGGAAAT	47	2962
35	501865	28083	28102	ATTTTCACTTATCTCTTATG	35	2963
	501866	28088	28107	TCTAAATTTTCACTTATCTC	48	2964
	501867	28093	28112	TGACATCTAAATTTTCACTT	63	2965
	501868	28098	28117	ACAAATGACATCTAAATTTT	0	2966
	501869	28103	28122	GGGAAACAAATGACATCTAA	58	2967
40	501870	28127	28146	ACACAATATCCATGGACTTG	59	2968
	501871	28132	28151	CTGACACACAATATCCATGG	75	2969
	501872	28185	28204	ATTTCTTACAGGGTATTGG	53	2970
	501873	28210	28229	GGCCAAGCCCCATTCTTAAG	7	2971
	501874	28215	28234	TTGCTGGCCAAGCCCCATTC	0	2972
45	501875	28220	28239	GCCACTTGCTGGCCAAGCCC	22	2973
	501876	28269	28288	GGTGAAGAGCATGGACTCTG	41	2974
	501877	28293	28312	GCAGGGAAGGCAGCAGTGTG	39	2975
	501878	28298	28317	CAATGGCAGGGAAGGCAGCA	55	2976
	501879	28358	28377	ACTTGTGATACAAAATTCTG	41	2977
50	501880	28363	28382	AAGACACTTGTGATACAAAA	66	2978
	501881	28454	28473	AAGCTTAGAAGGCCCTGCTT	44	2979
	501882	28459	28478	ATGAGAAGCTTAGAAGGCCCC	41	2980
	501883	28464	28483	AGCTCATGAGAAGCTTAGAA	74	2981
	501884	28469	28488	TGCTGAGCTCATGAGAAGCT	82	2982
55	501885	28474	28493	ACTGTTGCTGAGCTCATGAG	37	2983
	501886	28479	28498	AAACCACTGTTGCTGAGCTC	78	2984
	501887	28484	28503	AGTAAAAACCACTGTTGCTG	60	2985
	501888	28489	28508	GCTGCAGTAAAAACCACTGT	66	2986
	501889	28515	28534	CTGGTTCCATGCTCTTAGGT	63	2987
60	501890	28520	28539	AGGCTCTGGTTCCATGCTCT	71	2988
	501891	28525	28544	ACAACAGGCTCTGGTTCCAT	38	2989
	501892	28530	28549	TCTGAACAACAGGCTCTGGT	19	2990
	501893	28535	28554	TGTCCTCTGAACAACAGGCT	52	2991

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501894	28540	28559	ATCCTTGTCTCTGAACAAC	36	2992
501895	28545	28564	GCCTAATCCTTGTCTCTGA	54	2993
501896	28550	28569	TCAGAGCCTAATCCTTGTCC	53	2994
501897	28555	28574	CTTTCTCAGAGCCTAATCCT	39	2995
501898	28560	28579	CCTTCCTTTCTCAGAGCCTA	50	2996
501899	28565	28584	AATGACCTTCCTTTCTCAGA	19	2997
501900	28570	28589	CACCAAATGACCTTCCTTTC	66	2998
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	79	425

Tabla 44

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501901	28575	28594	AAATCCACCAAATGACCTTC	42	2999
501902	28580	28599	GAATAAATCCACCAAATGA	13	3000
501903	28585	28604	AGGATGAATAAATCCACCA	65	3001
501904	28590	28609	GCAAAAGGATGAATAAATC	4	3002
501905	28595	28614	GAAGAGCAAAAGGATGAATC	0	3003
501906	28600	28619	CACAGGAAGAGCAAAAGGAT	0	3004
501907	28605	28624	CCAAACACAGGAAGAGCAAA	0	3005
501908	28610	28629	AGAAACCAAACACAGGAAGA	33	3006
501909	28615	28634	GCCCCAGAAACCAAACACAG	20	3007
501910	28620	28639	CTCCAGCCCCAGAAACCAAA	45	3008
501911	28625	28644	AATCTCTCCAGCCCCAGAAA	36	3009
501912	28787	28806	CCTGGCCTTTCTCAGCTGGG	25	3010
501913	28792	28811	TCTAGCCTGGCCTTTCTCAG	0	3011
501914	28797	28816	TGAATTCTAGCCTGGCCTTT	44	3012
501915	28802	28821	GAGACTGAATTCTAGCCTGG	48	3013
501916	28807	28826	ATCCAGAGACTGAATTCTAG	71	3014
501917	28829	28848	AGAAGAAGAGGCCTGATGGG	29	3015
501918	28834	28853	GATGGAGAAGAAGAGGCCTG	59	3016
501919	28839	28858	GCCTGGATGGAGAAGAAGAG	0	3017
501920	28844	28863	AGGCAGCCTGGATGGAGAAG	5	3018
501921	28849	28868	TGCTGAGGCAGCCTGGATGG	26	3019
501922	28854	28873	TCTGCTGCTGAGGCAGCCTG	12	3020
501923	28859	28878	CTTACTCTGCTGCTGAGGCA	47	3021
501924	28864	28883	TTGTCCTTACTCTGCTGCTG	55	3022
501925	28901	28920	GGCTGGTCTCTCTGGGAAGG	25	3023
501926	28906	28925	TAGAGGGCTGGTCTCTCTGG	40	3024
501927	28911	28930	CTGCTTAGAGGGCTGGTCTC	40	3025
501928	28916	28935	CCCCACTGCTTAGAGGGCTG	34	3026
501929	28921	28940	CCAGGCCCCACTGCTTAGAG	26	3027
501930	28926	28945	GAGCTCCAGGCCCCACTGCT	7	3028
501931	28986	29005	GGAAACCTAGCTTCCAGAAA	53	3029
501932	29010	29029	TTTAGGCTATGGTCTGAGCA	78	3030
501933	29015	29034	TGAGGTTTAGGCTATGGTCT	68	3031
501934	29044	29063	GATGCTCCAGGTGGGCCAGA	68	3032
501935	29049	29068	AGGTGGATGCTCCAGGTGGG	0	3033
501936	29054	29073	CCTTAGGTGGATGCTCCAG	18	3034
501937	29059	29078	GGCATCCTCTAGGTGGATGC	22	3035
501938	29064	29083	CTAGTGGCATCCTCTAGGTG	50	3036
501939	29069	29088	CTCCTCTAGTGGCATCCTCT	33	3037
501940	29074	29093	CCAGGCTCCTCTAGTGGCAT	55	3038
501941	29079	29098	GGCATCCAGGCTCCTCTAGT	53	3039
501942	29103	29122	GACTCTAGCCCCCAGACTC	29	3040
501943	29139	29158	TCTGCCTGATTCCCTTTCTT	30	3041
501944	29144	29163	AGCAGTCTGCCTGATTCCCT	81	3042
501945	29149	29168	TGTTACAGCAGTCTGCCTGAT	50	3043
501946	29154	29173	CTTACTGTTACAGCAGTCTGC	70	3044

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501947	29159	29178	TCATACTTACTGTTTCAGCAG	65	3045
501948	29164	29183	CAAAGTCATACTTACTGTTC	29	3046
501949	29169	29188	GCCTACAAAGTCATACTTAC	17	3047
501950	29193	29212	GGTGAATAGCTATGTCTAAA	80	3048
501951	29198	29217	AGCTTGGTGAATAGCTATGT	76	3049
501952	29222	29241	AGCAAAGTGTGAAAAGCTTA	59	3050
501953	29227	29246	TTAAAAGCAAAGTGTGAAAA	2	3051
501954	29232	29251	GCCTGTTAAAAGCAAAGTGT	48	3052
501955	29237	29256	CAAGAGCCTGTTAAAAGCAA	12	3053
501956	29242	29261	GCCTACAAGAGCCTGTTAAA	30	3054
501957	29247	29266	GTGCAGCCTACAAGAGCCTG	69	3055
501958	29252	29271	AGCATGTGCAGCCTACAAGA	57	3056
501959	29257	29276	AGGGAAGCATGTGCAGCCTA	76	3057
501960	29262	29281	TTTCTAGGGAAGCATGTGCA	76	3058
501961	29267	29286	ACAAGTTTCTAGGGAAGCAT	40	3059
501962	29272	29291	GGAAGACAAGTTTCTAGGGA	52	3060
501963	29277	29296	AGAAGGGAAGACAAGTTTCT	30	3061
501964	29282	29301	ATCGCAGAAGGGAAGACAAG	28	3062
501965	29327	29346	AGTGACGAGATGTCCAATTT	59	3063
501966	29361	29380	ACAAGTCTCTTGTGTTGGGAGG	71	3064
501967	29366	29385	AGGGTACAAGTCTCTTGTGTTG	59	3065
501968	29371	29390	AAAACAGGGTACAAGTCTCT	73	3066
501969	29376	29395	AGCTAAAAACAGGGTACAAC	13	3067
501970	29383	29402	CCAGGGTAGCTAAAAACAGG	3	3068
501971	29388	29407	TCTCCCCAGGGTAGCTAAAA	0	3069
501972	29393	29412	CAGCCTCTCCCCAGGGTAGC	33	3070
501973	29417	29436	TAGCCCTGTTCTAGACTCCT	36	3071
501974	29440	29459	TAGCCCTTGTGCCCCCA	43	3072
501975	29445	29464	AATGGTAGCCCTTGTGTTGCC	11	3073
501976	29450	29469	AGGGAAATGGTAGCCCTTG	63	3074
501977	29475	29494	GTAGACTCTCCATGAGCCTA	60	3075
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	77	425

Tabla 45

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501978	30937	30956	GGGCCCCAACCCCTGAGAA	20	3076
501979	30962	30981	AGGCACACCCAGGGCCATGG	68	3077
501980	30967	30986	AAGCTAGGCACACCCAGGGC	48	3078
501981	30972	30991	GCACTAAGCTAGGCACACCC	77	3079
501982	30977	30996	CTGTGGCACTAAGCTAGGCA	78	3080
501983	30982	31001	GTTTACTGTGGCACTAAGCT	80	3081
501984	30987	31006	TGAGTGTTTACTGTGGCACT	56	3082
501985	31026	31045	ACTGGGCTTCATCTCCCCTC	0	3083
501986	31031	31050	GTCCTACTGGGCTTCATCTC	28	3084
501987	31074	31093	GGCACTGCAGGCCACTCCTG	41	3085
501988	31185	31204	AAGGGAGGCCTTGCACTTAC	26	3086
501989	31236	31255	GCCCTTCAGCTTGTGCAGGG	36	3087
501990	31241	31260	ATGAGGCCCTTCAGCTTGTG	57	3088
501991	31246	31265	TCAGGATGAGGCCCTTCAGC	67	3089
501992	31251	31270	AGCACTCAGGATGAGGCCCT	50	3090
501993	31274	31293	ACAAAGTGGGTGTTAAAAGA	22	3091
501994	31279	31298	TTTTACAAAGTGGGTGTTA	40	3092
501995	31315	31334	GCTTTTAACTCCCCCAAA	6	3093
501996	31366	31385	CCTCGACTGAGTGTGAAGTC	66	3094
501997	31371	31390	CAAACCCTCGACTGAGTGTG	46	3095
501998	31376	31395	TTATGCAAACCCTCGACTGA	24	3096

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
501999	31490	31509	ACATTTGGGCAAGGCAGACA	14	3097
502000	31525	31544	AGGGAATAAAATACAGAGTT	0	3098
502001	31530	31549	CTTCCAGGGAATAAAATACA	0	3099
502002	31535	31554	GCCACCTTCCAGGGAATAAA	0	3100
502003	31540	31559	CTCCTGCCACCTTCCAGGGA	0	3101
502004	31545	31564	GTGACCTCCTGCCACCTTCC	54	3102
502005	31606	31625	TTTACCTGGATGGGAAAGTA	0	3103
502006	31612	31631	CAGCACTTTACCTGGATGGG	2	3104
502007	31617	31636	ACTCACAGCACTTTACCTGG	0	3105
502008	31622	31641	ACAACACTCACAGCACTTTA	1	3106
502009	31688	31707	ACTTGCTTCCCTGTGGGTGG	0	3107
502010	31693	31712	TCTAAACTTGCTTCCCTGTG	16	3108
502011	31698	31717	CTTGGTCTAAACTTGCTTCC	60	3109
502012	31703	31722	ACCAACTTGGTCTAAACTTG	57	3110
502013	31768	31787	GGATACTCAGAAGAGCAGTG	79	3111
502014	31792	31811	CCTCAGGGCTGGCCCAAAGA	61	3112
502015	31797	31816	CAGGACCTCAGGGCTGGCCC	74	3113
502016	31802	31821	CCTGTCAGGACCTCAGGGCT	40	3114
502017	31807	31826	ATTTCCCTGTCAGGACCTCA	46	3115
502018	31828	31847	TGAAAGCCAAACTGAGCCAC	55	3116
502019	31866	31885	AGCTTGCAGACCAGGCAGGG	60	3117
502020	31871	31890	AGCCCAGCTTGCAGACCAGG	55	3118
502021	31876	31895	TCACCAGCCCAGCTTGCAGA	30	3119
502022	31881	31900	GTGCCTCACCAGCCCAGCTT	49	3120
502023	31904	31923	ACATGCATCAGGGCCAGATG	35	3121
502024	31932	31951	AGTTATCCTCAATTCACCAG	66	3122
502025	31937	31956	GCCAGAGTTATCCTCAATTC	76	3123
502026	31942	31961	ATCCTGCCAGAGTTATCCTC	71	3124
502027	31947	31966	TCAGGATCCTGCCAGAGTTA	63	3125
502028	31952	31971	AACCTTCAGGATCCTGCCAG	60	3126
502029	31957	31976	GGGAAAACCTTCAGGATCCT	51	3127
502030	31975	31994	ACAGGTCTTTCCCCTGTGGG	31	3128
502031	31980	31999	GCCAGACAGGTCTTTCCCCT	65	3129
502032	32052	32071	CTTCAGCACCCCTACCTTCT	45	3130
502033	32057	32076	CCACTCTTCAGCACCCCTAC	53	3131
502034	32062	32081	TGCCTCCACTCTTCAGCACC	60	3132
502035	32110	32129	ATATACACCACCCTGCACCC	30	3133
502036	32115	32134	AGCAAATATACACCACCCTG	67	3134
502037	32120	32139	ACAACAGCAAATATACACCA	73	3135
502038	32125	32144	GACTCACAAACAGCAAATATA	68	3136
502039	32130	32149	TCACTGACTCACAACAGCAA	60	3137
502040	32135	32154	CTCAGTCACTGACTCACAAC	83	3138
502041	32140	32159	AGGATCTCAGTCACTGACTC	68	3139
502042	32146	32165	CACACCAGGATCTCAGTCAC	61	3140
502043	32167	32186	CCAGCCACTGCCCCCAGGCA	38	3141
502044	32172	32191	GTTACCCAGCCACTGCCCCC	33	3142
502045	32177	32196	GCAGGGTTACCCAGCCACTG	76	3143
502046	32182	32201	AGGATGCAGGGTTACCCAGC	80	3144
502047	32187	32206	AGTGAAGGATGCAGGGTTAC	13	3145
502048	32192	32211	AATGCAGTGAAGGATGCAGG	52	3146
502049	32223	32242	AGGAGCTGGCCCTGCCACCC	48	3147
502050	32228	32247	GCAGAAGGAGCTGGCCCTGC	64	3148
502051	32233	32252	GATGAGCAGAAGGAGCTGGC	56	3149
502052	32238	32257	CTAAGGATGAGCAGAAGGAG	42	3150
502053	32243	32262	TTAGGCTAAGGATGAGCAGA	60	3151
502054	32248	32267	TGGGCTTAGGCTAAGGATGA	53	3152
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	79	425

Tabla 46

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	77	425
	502055	33408	33427	TCTTCATTACATGATTACTG	66	3153
	502056	33413	33432	GCAGATCTTCATTACATGAT	81	3154
	502057	33449	33468	ACCAGGAAGGGAGTAGGTGG	0	3155
	502058	33454	33473	GTCCCACCAGGAAGGGAGTA	0	3156
10	502059	33459	33478	CCAGAGTCCCACCAGGAAGG	0	3157
	502060	33464	33483	AAAGACCAGAGTCCCACCAG	15	3158
	502061	33489	33508	GGGCCAGATGAGCTGTTCTG	26	3159
	502062	33513	33532	GTGCCAACAGAAGGGATACA	68	3160
	502063	33518	33537	CACCTGTGCCAACAGAAGGG	36	3161
15	502064	33523	33542	AACCCACCTGTGCCAACAG	53	3162
	502065	33557	33576	GGCTGGTGGTCTCGGTGGCT	61	3163
	502066	33562	33581	CAGGTGGCTGGTGGTCTCGG	38	3164
	502067	33567	33586	TCTTCCAGGTGGCTGGTGGT	32	3165
	502068	33572	33591	GCTCCTCTTCCAGGTGGCTG	61	3166
20	502069	33577	33596	TGCTGCTCCTCTTCCAGGT	63	3167
	502070	33582	33601	GGCACTGTCTGCTCCTCTTC	64	3168
	502071	33636	33655	TTCCTAGTCTCCTCTCCAAG	24	3169
	502072	33658	33677	ATTCTAAGCTTAGAGAGAGT	28	3170
	502073	33663	33682	AGGTGATTCTAAGCTTAGAG	53	3171
25	502074	33668	33687	TGGACAGGTGATTCTAAGCT	66	3172
	502075	33673	33692	GCAGATGGACAGGTGATTCT	72	3173
	502076	33678	33697	ATGAGGCAGATGGACAGGTG	66	3174
	502077	33683	33702	GTGAAATGAGGCAGATGGAC	52	3175
	502078	33688	33707	TATCAGTGAAATGAGGCAGA	16	3176
30	502079	33693	33712	AAGCCTATCAGTGAAATGAG	8	3177
	502080	33698	33717	TCAGTAAGCCTATCAGTGAA	0	3178
	502081	33703	33722	GTGCCTCAGTAAGCCTATCA	56	3179
	502082	33708	33727	TCTCTGTGCCTCAGTAAGCC	32	3180
	502083	33729	33748	TGACCTTGGGATAGTCCCTC	84	3181
35	502084	33734	33753	CTTTGTGACCTTGGGATAGT	61	3182
	502085	33740	33759	CTTAAGCTTTGTGACCTTGG	69	3183
	502086	33745	33764	TACTACTTAAGCTTTGTGAC	59	3184
	502087	33750	33769	CCTGCTACTACTTAAGCTTT	30	3185
	502088	33755	33774	CTAGTCCTGCTACTACTTAA	43	3186
40	502089	33760	33779	CTACACTAGTCCTGCTACTA	16	3187
	502090	33765	33784	GGTTCTACACTAGTCCTGC	59	3188
	502091	33802	33821	CAGGAGTAAGACCATGGGCC	59	3189
	502092	33807	33826	TAACACAGGAGTAAGACCAT	57	3190
	502093	33812	33831	GAAAGTAACACAGGAGTAAG	45	3191
45	502094	33817	33836	ATGGTGAAAGTAACACAGGA	54	3192
	502095	33846	33865	TGCTTAAGTTTACACAGCAC	66	3193
	502096	33851	33870	AGGCTTGCTTAAGTTTACAC	62	3194
	502097	33856	33875	AGCAAAGGCTTGCTTAAGTT	65	3195
	502098	33861	33880	AGAAGAGCAAAGGCTTGCTT	79	3196
50	502099	33866	33885	CCCACAGAAGAGCAAAGGCT	80	3197
	502100	33871	33890	TCAGACCCACAGAAGAGCAA	69	3198
	502101	33893	33912	AGCAGTGCATAGAGGAAAAA	16	3199
	502102	33898	33917	ACCACAGCAGTGCATAGAGG	60	3200
	502103	33903	33922	GTCCCACCACAGCAGTGCAT	49	3201
55	502104	33908	33927	GGCTTGTCCCACCACAGCAG	42	3202
	502105	33913	33932	AGATAGGCTTGTCCCACCAC	54	3203
	502106	33918	33937	TGCTCAGATAGGCTTGTCCC	71	3204
	502107	33958	33977	CAAGTCACTCTTTATACCTT	53	3205
	502108	33963	33982	CCTATCAAGTCACTCTTTAT	18	3206
60	502109	33968	33987	ACATTCTATCAAGTCACTC	58	3207
	502110	34017	34036	CCCAACAGCATGCCAGGCC	70	3208
	502111	34053	34072	TCCTCTTGCTGCCTGTTTCC	34	3209
	502112	34058	34077	TTGTGTCCTCTTGCTGCCTG	59	3210

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
502113	34063	34082	TGCTCTTGTGTCCTCTTGCT	68	3211
502114	34098	34117	AAGGATACCGCCAATGAAGG	65	3212
502115	34155	34174	TCATGTCACACTCCCCTCCC	58	3213
502116	34179	34198	CATCTGACCAGCTCTGATCT	52	3214
502117	34184	34203	GTAGGCATCTGACCAGCTCT	68	3215
502118	34189	34208	AGAATGTAGGCATCTGACCA	57	3216
502119	34211	34230	TGCCCTTGCTGTAGGACCCA	84	3217
502120	34216	34235	GTCAATGCCCTTGCTGTAGG	70	3218
502121	34221	34240	TGCAAGTCAATGCCCTTGCT	44	3219
502122	34226	34245	CACAGTGCAAGTCAATGCCC	62	3220
502123	34231	34250	TGGGACACAGTGCAAGTCAA	55	3221
502124	34267	34286	AGGCTCTGATGGGACATTG	65	3222
502125	34301	34320	CAGGTGGCTCTTTAAATCAT	59	3223
502126	34306	34325	GGCCCCAGGTGGCTCTTTAA	32	3224
502127	34312	34331	CCAGTGGGCCCCAGGTGGCT	63	3225
502128	34317	34336	GTCACCCAGTGGGCCCCAGG	46	3226
502129	34340	34359	CCTGGGCTGCTGGATGAAGA	0	3227
502130	34345	34364	TTTCCCTGGGCTGCTGGAT	28	3228
502131	34350	34369	TGCACTTTTCCCTGGGCTGC	70	3229

Tabla 47

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCCA	78	425
502132	34391	34410	TCACAGCAAATTATCCTGCA	49	3230
502133	34396	34415	GGAGGTCACAGCAAATTATC	41	3231
502134	34401	34420	CCTGTGGAGGTCACAGCAAA	52	3232
502135	34460	34479	TAAGCCATTCTTGATGAC	72	3233
502136	34465	34484	AGGTCTAAGCCATTCTTG	58	3234
502137	34470	34489	CTGAAAGGTCTAAGCCATT	59	3235
502138	34553	34572	TTTGTCCCCTTCTATGGCT	49	3236
502139	34605	34624	CAGGCCTGGGATAGTTACCC	8	3237
502140	34610	34629	ATGGCCAGGCCTGGGATAGT	33	3238
502141	34615	34634	AGCTGATGGCCAGGCCTGGG	7	3239
502142	34620	34639	TCCTGAGCTGATGGCCAGGC	40	3240
502143	34625	34644	CTTGCTCCTGAGCTGATGGC	20	3241
502144	34630	34649	GGAAACTTGCTCCTGAGCTG	62	3242
502145	34635	34654	AACTTGGAACCTTGCTCCTG	52	3243
502146	34640	34659	TGGGAAACTTGGAACCTTGC	66	3244
502147	34676	34695	GGCATTGAGGGAAGAGCTGG	42	3245
502148	34681	34700	AGGCAGGCATTGAGGGAAGA	53	3246
502149	34686	34705	AAGGCAGGCAGGCATTGAGG	62	3247
502150	34691	34710	TGAAAAAGGCAGGCAGGCAT	63	3248
502151	34696	34715	TTTGATGAAAAAGGCAGGCA	49	3249
502152	34701	34720	CTAGTTTTGATGAAAAAGGC	53	3250
502153	34706	34725	TTGTGCTAGTTTTGATGAAA	41	3251
502154	34739	34758	TAGCTCTCAGTGAAGCTGGA	83	3252
502155	34826	34845	GAGCAGATCTCAAAATCTCG	70	3253
502156	34868	34887	ACAGCAGCAGTCTAATCCAT	73	3254
502157	34873	34892	GGGAAACAGCAGCAGTCTAA	49	3255
502158	34878	34897	TAAATGGGAAACAGCAGCAG	62	3256
502159	34883	34902	CCAAATAAATGGGAAACAGC	15	3257
502160	34888	34907	ACTCCCCAAATAAATGGGAA	13	3258
502161	34893	34912	CAGCTACTCCCCAAATAAAT	0	3259
502162	34898	34917	ACTCTCAGCTACTCCCCAAA	56	3260
502163	34903	34922	AACCAACTCTCAGCTACTCC	76	3261
502164	34931	34950	CAAACAGATTAAAGTTGCTC	80	3262

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	502165	35006	35025	AATGTGAGCAAGACTCCCTC	58	3263
	502166	35167	35186	TTGGGAGCCTCCTGGCAGAG	0	3264
	502167	35192	35211	GCCCAGGTTTTCTGTGACTC	65	3265
	502168	35197	35216	CAAGAGCCCAGGTTTTCTGT	53	3266
10	502169	35220	35239	GTCAGTGGCCACCAGCAGAA	44	3267
	502170	35225	35244	GCAGAGTCACTGGCCACCAG	59	3268
	502171	35230	35249	TGGAAGCAGAGTCACTGGCC	48	3269
	502172	35263	35282	TGCAAAGTGCCCTTCCCTG	67	3270
	502173	35268	35287	AGTGCTGCAAAGTGCCCTT	61	3271
15	502174	35273	35292	ACCTGAGTGCTGCAAAGTGC	61	3272
	502175	35278	35297	CTCCCACCTGAGTGCTGCAA	83	3273
	502176	35283	35302	TGCACTCCCACCTGAGTGC	60	3274
	502177	35288	35307	ATCAATGACACTCCCACCTG	59	3275
	502178	35318	35337	TTTTGGCTGCCCTGCCCAA	36	3276
20	502179	35323	35342	GGTCTTTTTGGCTGCCCTGC	82	3277
	502180	35345	35364	GATAACAAGGAATGAACACG	8	3278
	502181	35350	35369	TCCTGGATAACAAGGAATGA	36	3279
	502182	35356	35375	TACAATTCCTGGATAACAAG	0	3280
	502183	35361	35380	AGAAATACAATTCCTGGATA	9	3281
25	502184	35366	35385	CTTCTAGAAATACAATTCCT	37	3282
	502185	35371	35390	ACAACTTCTAGAAATACAA	0	3283
	502186	35376	35395	GTGAAACAACTTCTAGAAA	62	3284
	502187	35401	35420	TTTGTCCACATATCTGATTG	40	3285
	502188	35406	35425	TTATCTTTGTCCACATATCT	44	3286
30	502189	35411	35430	ATACCTTATCTTTGTCCACA	81	3287
	502190	35416	35435	AATAAATACCTTATCTTTGT	0	3288
	502191	35421	35440	GCTTCAATAAATACCTTATC	88	3289
	502192	35426	35445	GTAATGCTTCAATAAATACC	67	3290
35	502193	35431	35450	TAGAAGTAATGCTTCAATAA	0	3291
	502194	35436	35455	CCTCTTAGAAGTAATGCTTC	75	3292
	502195	35441	35460	ATTTCCCTCTTAGAAGTAAT	30	3293
	502196	35446	35465	CCAAAATTTCCCTCTTAGAA	39	3294
	502197	35519	35538	TATTCTACAGCACAGCTCTC	24	3295
40	502198	35560	35579	TCAAAATCCCTCAGTTCCAT	25	3296
	502199	35565	35584	CCTTATCAAAATCCCTCAGT	53	3297
	502200	35570	35589	TCTGTCCTTATCAAAATCCC	23	3298
	502201	35575	35594	AGCTATCTGTCCTTATCAAA	8	3299
	502202	35607	35626	ATCATTTTTATATCATTTTC	0	3300
45	502203	35612	35631	TTGATATCATTTTTATATCA	0	3301
	502204	35617	35636	ATGGGTTGATATCATTTTTA	61	3302
	502205	35622	35641	GTTATATGGGTTGATATCAT	48	3303
	502206	35627	35646	TTGAGGTTATATGGGTTGAT	68	3304
	502207	35632	35651	CAAAATTGAGGTTATATGGG	19	3305
50	502208	35656	35675	ATACATGCTCTTTTTCAAAA	45	3306

Tabla 48

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición (RTS2988_MGB)	% de inhibición (RTS2367)	SEQ ID NO
55	413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	72	77	425
	502209	37525	37544	CATCTCCCAATGCAGGCCCA	37	34	3307
60	502210	37555	37574	GCCCTGACCCACCATGTCTG	0	27	3308
	502211	37560	37579	CCTCAGCCCTGACCCACCAT	19	51	3309
	502212	37565	37584	CTCCTCCTCAGCCCTGACCC	0	8	3310
	502213	37570	37589	CAGCTCTCCTCCTCAGCCCT	20	33	3311
65	502214	37575	37594	ATGGACAGCTCTCCTCCTCA	31	46	3312

ES 2 917 181 T3

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición (RTS2988_MGB)	% de inhibición (RTS2367)	SEQ ID NO
5	502215	37580	37599	ACCATATGGACAGCTCTCCT	57	68	3313
	502216	37695	37714	GTGCCATGGACAACAATCAG	0	0	3314
	502217	37700	37719	TTACAGTGCCATGGACAACA	0	23	3315
10	502218	37705	37724	GACAATTACAGTGCCATGGA	15	7	3316
	502219	37740	37759	AATGCATCAGTCTGGTGGGA	53	59	3317
	502220	37745	37764	ATCCCAATGCATCAGTCTGG	66	73	3318
	502221	37804	37823	TGCATTTGGCAAACATTCCC	36	50	3319
	502222	37809	37828	ACTCATGCATTTGGCAAACA	42	0	3320
15	502223	37814	37833	TGGGAACTCATGCATTTGGC	62	65	3321
	502224	37819	37838	TGTTTTGGGAACTCATGCAT	3	25	3322
	502225	37824	37843	AAGGTTGTTTTGGGAACTCA	44	42	3323
	502226	37829	37848	GATACAAGGTTGTTTTGGGA	29	44	3324
	502227	37834	37853	CTAATGATACAAGGTTGTTT	29	41	3325
20	502228	37839	37858	TGCAGCTAATGATACAAGGT	68	67	3326
	502229	37844	37863	TAAAATGCAGCTAATGATAC	21	18	3327
	502230	37849	37868	ATCTGTAAAATGCAGCTAAT	13	38	3328
	502231	37854	37873	TCCTCATCTGTAAAATGCAG	48	43	3329
	502232	37859	37878	CAGTTTCCTCATCTGTAAAA	8	19	3330
25	502233	37864	37883	AGCCTCAGTTTCCTCATCTG	42	44	3331
	502234	37869	37888	TTCTGAGCCTCAGTTTCCTC	34	54	3332
	502235	37874	37893	CATTTTTCTGAGCCTCAGTT	46	45	3333
	502236	37879	37898	CTATTCATTTTTCTGAGCCT	56	65	3334
30	502237	37884	37903	GTAAGCTATTCATTTTTCTG	50	53	3335
	502238	37889	37908	TCTGTGTAAGCTATTCATTT	44	55	3336
	502239	37894	37913	CTGGTCTGTGTAAGCTATT	55	55	3337
	502240	37899	37918	GTTGTCTGGTCTGTGTAAG	31	38	3338
	502241	37904	37923	TTGGAGTTGTCTGGTCTGT	52	52	3339
35	502242	37989	38008	TGGATCCACTCCCCATCCCC	0	30	3340
	502243	37994	38013	GCCCATGGATCCACTCCCCA	0	0	3341
	502244	37999	38018	GGGTTGCCCATGGATCCACT	0	10	3342
	502245	38004	38023	AGTCAGGGTTGCCCATGGAT	9	13	3343
	502246	38270	38289	CCAAGGAGTCTGCTGCCCTG	15	16	3344
40	502247	38292	38311	GTCTGGGTCCTGTCTTCAGG	17	15	3345
	502248	38326	38345	CAGAACTGACTGACCTCTTC	10	19	3346
	502249	38356	38375	GCAGTCTGGGCTCCAACATC	0	5	3347
	502250	38361	38380	ACTGTGCAGTCTGGGCTCCA	0	7	3348
45	502251	38366	38385	CCCACACTGTGCAGTCTGGG	5	10	3349
	502252	38371	38390	CTTGGCCCACTGTGCAGT	4	8	3350
	502253	38376	38395	GCAAACCTTGGCCCACTGT	2	0	3351
	502254	38381	38400	CATGGGCAAACCTTGGCCAC	21	22	3352
	502255	38386	38405	ACACACATGGGCAAACCTTGG	0	0	3353
50	502256	38391	38410	CCCAGACACACATGGGCAAA	0	0	3354
	502257	38396	38415	GCCCACCCAGACACACATGG	0	5	3355
	502258	38401	38420	TCTGTGCCCAACCCAGACACA	0	13	3356
	502259	38406	38425	TTGCATCTGTGCCCAACCCAG	5	22	3357
	502260	38411	38430	ACAGGTTGCATCTGTGCCCA	33	45	3358
55	502261	38478	38497	GGCCCCAGGTGGTCCAGTCC	0	4	3359
	502262	38483	38502	ATTCTGGCCCCAGGTGGTCC	0	10	3360
	502263	38505	38524	TGGTCTCCCAGCAAAATGAT	0	0	3361
	502264	38510	38529	CCTCCTGGTCTCCCAGCAAA	0	0	3362
	502265	38515	38534	CCTGACCTCCTGGTCTCCCA	0	7	3363
60	502266	38520	38539	TCCTTCCTGACCTCCTGGTC	3	16	3364
	502267	38525	38544	CACCTCCTTCCTGACCTCC	0	3	3365
	502268	38595	38614	TTCCAAAGCCTGAGGTAAGG	18	36	3366
	502269	38600	38619	TCTTCTTCCAAAGCCTGAGG	14	40	3367
	502270	38605	38624	CAGCCTCTTCTTCCAAAGCC	10	9	3368
65	502271	38630	38649	CTGGCCCAGGGCTGAGCCTG	0	0	3369

(continuación)

5	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición (RTS2988_MGB)	% de inhibición (RTS2367)	SEQ ID NO
	502272	38676	38695	TCCCTGAAGGCAGGGACTGG	0	10	3370
	502273	38681	38700	GGTGCTCCCTGAAGGCAGGG	24	28	3371
	502274	38686	38705	CCCTTGGTGCTCCCTGAAGG	0	15	3372
10	502275	38726	38745	CACACTGTGTTGTCACGTGC	41	44	3373
	502276	38731	38750	CTCAGCACACTGTGTTGTCA	38	48	3374
	502277	38736	38755	ACAGTCTCAGCACACTGTGT	6	21	3375
	502278	38759	38778	AGCCCTGGACTCACCATTGT	0	4	3376
	502279	38764	38783	CTCTCAGCCCTGGACTCACC	6	8	3377
15	502280	38809	38828	GCCTCTGCCAGGAAGTTCTC	8	6	3378
	502281	38814	38833	GGCCTGCCTCTGCCAGGAAG	0	51	3379
	502282	38819	38838	TGCAGGGCCTGCCTCTGCCA	9	2	3380
	502283	38843	38862	GAATGCCTGTTTTCCACCTC	34	53	3381
20	502284	38848	38867	CTCTGGAATGCCTGTTTTCC	19	27	3382
	502285	38874	38893	AGGCAAAGGGAAGGCTGAGC	4	23	3383

Tabla 49

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

25	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición (RTS2988_MGB)	% de inhibición (RTS2367)	SEQ ID NO
	413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	74	73	425
30	502286	38879	38898	CCCCCAGGCAAAGGGAAGGC	0	16	3384
	502287	38928	38947	GCCTTCTGCCCCACTGCTAG	0	6	3385
	502288	38933	38952	GATGGGCCTTCTGCCCCACT	0	0	3386
	502289	38938	38957	GTTCTGATGGCCTTCTGCC	0	15	3387
	502290	38943	38962	ACCAGGTTCTGATGGGCCTT	0	42	3388
35	502291	38948	38967	TCTCTACCAGGTTCTGATGG	0	2	3389
	502292	39030	39049	GGCCCTGGACACTGGCCAAG	0	12	3390
	502293	39035	39054	CTAGAGGCCCTGGACACTGG	0	16	3391
	502294	39041	39060	GTCAGCCTAGAGGCCCTGGA	18	40	3392
40	502295	39082	39101	CCAGGGTCTGTCATACCCTA	0	0	3393
	502296	39087	39106	AGAGGCCAGGGTCTGTCATA	0	0	3394
	502297	39097	39116	TCTGGAAGGGAGAGGCCAGG	0	0	3395
	502298	39301	39320	ACCAACAGTGGTGATGGGCT	7	24	3396
	502299	39306	39325	GGCTTACCAACAGTGGTGAT	0	0	3397
	502300	39337	39356	GTTCAGGACAGCCCTTGGTC	25	35	3398
45	502301	39342	39361	CCTGTGTTCTAGGACGCCCT	26	31	3399
	502302	39347	39366	GGCACCTGTGTTTACAGGACA	41	52	3400
	502303	39377	39396	AATCCCGTCTCTACTGCTGA	18	39	3401
	502304	39401	39420	TCAGAGCCAGGTGGCCTGCA	30	27	3402
50	502305	39406	39425	GGCCATCAGAGCCAGGTGGC	0	33	3403
	502306	39411	39430	GGCATGGCCATCAGAGCCAG	0	12	3404
	502307	39416	39435	CTAAGGGCATGGCCATCAGA	0	23	3405
	502308	39421	39440	CATGGCTAAGGGCATGGCCA	0	10	3406
	502309	39426	39445	GTCTCATGGCTAAGGGCAT	26	29	3407
55	502310	39431	39450	TCAAAGTCCTCATGGCTAAG	0	37	3408
	502311	39436	39455	ACACTTCAAAGTCCTCATGG	33	52	3409
	502312	39441	39460	ACCCAACACTTCAAAGTCCT	44	57	3410
	502313	39446	39465	TCAGCACCCAACACTTCAAA	35	47	3411
60	502314	39514	39533	ATCACAGAGCTTGGTTTCATC	61	62	3412
	502315	39539	39558	GAAGTGCAGATTTTCTTTCT	18	40	3413
	502316	39577	39596	GTCTTCCCTGATAGACTAGT	43	46	3414
	502317	39614	39633	TCCTCATCACATTCCCCCAC	37	59	3415
	502318	39665	39684	AGAGTTACCTCCTCCCTGGG	14	25	3416
65	502319	39670	39689	GTGCAAGAGTTACCTCCTCC	71	81	3417

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición (RTS2988_MGB)	% de inhibición (RTS2367)	SEQ ID NO
5	502320	39675	39694	TAGCAGTGCAAGAGTTACCT	61	67	3418
	502321	39680	39699	TCAGTTAGCAGTGCAAGAGT	38	53	3419
	502322	39685	39704	TCCTATCAGTTAGCAGTGCA	73	75	3420
10	502323	39690	39709	ATAATTCCTATCAGTTAGCA	32	35	3421
	502324	39695	39714	GCTAGATAATTCCTATCAGT	25	17	3422
	502325	39700	39719	ATTTTGCTAGATAATTCCTA	0	0	3423
	502326	39705	39724	CCTCTATTTTGCTAGATAAT	1	26	3424
	502327	39727	39746	TTCTGATAAAAAATTCCTTC	10	13	3425
15	502328	39732	39751	ATTGTTTCTGATAAAAAATTC	0	0	3426
	502329	39737	39756	AGGCTATTGTTTCTGATAAA	34	31	3427
	502330	39813	39832	CTATGCTGCAGTCATATTAA	35	26	3428
	502331	39818	39837	CAGGTCTATGCTGCAGTCAT	58	45	3429
20	502332	39823	39842	TCTGACAGGTCTATGCTGCA	46	50	3430
	502333	39828	39847	ACTCTTCTGACAGGTCTATG	47	50	3431
	502334	39833	39852	TTTCCACTCTTCTGACAGGT	54	72	3432
	502335	39906	39925	ATTCCTTGAATCCTCTAAA	0	10	3433
	502336	39911	39930	AGGTAATTCTTTAGAACTCT	41	62	3434
25	502337	39965	39984	AAGGGCCCATGTGCTCCTGG	14	33	3435
	502338	39970	39989	CTGCCAAGGGCCCATGTGCT	10	30	3436
	502339	39975	39994	GTCCACTGCCAAGGGCCCAT	37	51	3437
	502340	39980	39999	CTCAAGTCCACTGCCAAGGG	0	9	3438
	502341	39985	40004	GGCCCCTCAAGTCCACTGCC	0	14	3439
30	502342	39990	40009	GCTTTGGCCCCTCAAGTCCA	13	27	3440
	502343	40041	40060	TAAAAGTACAAGGCAGGACA	26	25	3441
	502344	40063	40082	TCCCTGTTGCTTTGTCTCTA	20	26	3442
	502345	40068	40087	CTGCCTCCCTGTTGCTTTGT	24	31	3443
	502346	40073	40092	TCCTGCTGCCCTCCCTGTTGC	0	21	3444
35	502347	40078	40097	AATGTTCTCTGCTGCCCTCCT	0	0	3445
	502348	40083	40102	ATGGAAATGTTCTGCTGCC	33	33	3446
	502349	40088	40107	TGTGCATGGAAATGTTCTCTG	39	38	3447
	502350	40093	40112	ACACCTGTGCATGGAAATGT	7	24	3448
40	502351	40098	40117	CAGCCACACCTGTGCATGGA	56	54	3449
	502352	40103	40122	CTCCCCAGCCACACCTGTGC	10	21	3450
	502353	40108	40127	AGCCCCCTCCCCAGCCACACC	2	0	3451
	502354	40130	40149	CTTCACATTGCCACAGGAC	39	41	3452
	502355	40135	40154	AATTCCTTCACATTGCCAC	14	19	3453
45	502356	40140	40159	GAGCAAATTCTTCACATTG	0	0	3454
	502357	40145	40164	GTGAAGAGCAAATTCCTTCA	0	13	3455
	502358	40150	40169	TCAAGGTGAAGAGCAAATTC	0	7	3456
	502359	40155	40174	CATTCTCAAGGTGAAGAGCA	32	20	3457
	502360	40160	40179	CTCTCCATTCTCAAGGTGAA	0	0	3458
50	502361	40182	40201	CCTCCCAAACACTCTCTGGT	11	11	3459
	502362	40187	40206	CTTCCCCCTCCCAAACACTCT	2	15	3460

Tabla 50

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gampers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
55	507659	26616	26635	AGTCCTGATGATCCCCTACC	44	3384
	507660	26617	26636	AAGTCCTGATGATCCCCTAC	54	3385
	507661	26618	26637	TAAGTCCTGATGATCCCCTA	53	3386
60	507662	26619	26638	GTAAGTCCTGATGATCCCCT	59	3387
	507663	26621	26640	TGGTAAGTCCTGATGATCCC	73	3388
	507664	26622	26641	ATGGTAAGTCCTGATGATCC	49	3389
	507665	26623	26642	CATGGTAAGTCCTGATGATC	68	3390
	507666	26624	26643	ACATGGTAAGTCCTGATGAT	35	3391
65	495752	26631	26650	AGCACTGACATGGTAAGTCC	67	3392

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	495753	26632	26651	CAGCACTGACATGGTAAGTC	75	3393
	495754	26633	26652	TCAGCACTGACATGGTAAGT	50	3394
	495755	26634	26653	CTCAGCACTGACATGGTAAG	35	3395
	507667	26636	26655	TGCTCAGCACTGACATGGTA	60	3396
	507668	26637	26656	CTGCTCAGCACTGACATGGT	56	3397
10	507669	26638	26657	GCTGCTCAGCACTGACATGG	69	3398
	507670	26639	26658	AGCTGCTCAGCACTGACATG	54	3399
	507671	26712	26731	TGTGAAGTTCTATCCCTTGG	52	3400
	507672	26713	26732	CTGTGAAGTTCTATCCCTTG	40	3401
	507673	26714	26733	CCTGTGAAGTTCTATCCCTT	28	3402
15	507674	26715	26734	ACCTGTGAAGTTCTATCCCT	27	3403
	495756	26779	26798	CTGCCATTTAATGAGCTTCA	80	3404
	495757	26780	26799	TCTGCCATTTAATGAGCTTC	56	3405
	495758	26781	26800	CTTGCCATTTAATGAGCTT	22	3406
	495759	26782	26801	ACTCTGCCATTTAATGAGCT	13	3407
20	507675	26812	26831	GGAATGCACTGAGTTTCTGC	64	3408
	507676	26813	26832	GGGAATGCACTGAGTTTCTG	39	3409
	507677	26850	26869	TCTACTAATTCTGGGCTTCCA	66	3410
	507678	26851	26870	TTCATAATTCTGGGCTTCC	51	3411
	507679	26852	26871	GTTCACTAATTCTGGGCTTC	70	3412
25	507680	26853	26872	AGTTCATAATTCTGGGCTT	37	3413
	507681	26880	26899	AAGGTGAAGACTGGCTGTTT	4	3414
	507682	26881	26900	AAAGGTGAAGACTGGCTGTT	43	3415
	507683	26882	26901	TAAAGGTGAAGACTGGCTGT	46	3416
	507684	26883	26902	CTAAAGGTGAAGACTGGCTG	70	3417
30	507685	26885	26904	GCCTAAAGGTGAAGACTGGC	42	3418
	507686	26886	26905	GGCCTAAAGGTGAAGACTGG	18	3419
	507687	26887	26906	GGGCCTAAAGGTGAAGACTG	31	3420
	507688	26888	26907	TGGGCCTAAAGGTGAAGACT	37	3421
	507689	27047	27066	AGTTCTTCCAACCAAGTGTTT	66	3422
35	507690	27048	27067	CAGTTCTTCCAACCAAGTGTT	69	3423
	507691	27049	27068	TCAGTTCTTCCAACCAAGTGT	63	3424
	507692	27050	27069	CTCAGTTCTTCCAACCAAGTG	83	3425
	507693	27052	27071	TGCTCAGTTCTTCCAACCAAG	79	3426
	507694	27053	27072	TTGCTCAGTTCTTCCAACCA	80	3427
40	507695	27054	27073	TTTGCTCAGTTCTTCCAACC	78	3428
	507696	27055	27074	GTTTGCTCAGTTCTTCCAAC	85	3429
	507697	27057	27076	TAGTTTGCTCAGTTCTTCCA	30	3430
	507698	27058	27077	TTAGTTTGCTCAGTTCTTCC	55	3431
	507699	27059	27078	TTTAGTTTGCTCAGTTCTTC	27	3432
45	507700	27060	27079	GTTTAGTTTGCTCAGTTCTT	48	3433
	507701	27217	27236	GTAATTTCTTCTCATGTGAC	9	3434
	507702	27218	27237	AGTAATTTCTTCTCATGTGA	0	3435
	507703	27219	27238	CAGTAATTTCTTCTCATGTG	0	3436
	507704	27220	27239	CCAGTAATTTCTTCTCATGT	53	3437
50	507705	27222	27241	TCCCAGTAATTTCTTCTCAT	67	3438
	507706	27223	27242	GTCCCAGTAATTTCTTCTCA	57	3439
	507707	27224	27243	GGTCCCAGTAATTTCTTCTC	58	3440
	507708	27225	27244	TGGTCCCAGTAATTTCTTCT	49	3441
	507709	27227	27246	CCTGGTCCCAGTAATTTCTT	65	3442
55	507710	27228	27247	TCCTGGTCCCAGTAATTTCT	77	3443
	507711	27229	27248	GTCCTGGTCCCAGTAATTTCT	69	3444
	507712	27230	27249	TGTCCTGGTCCCAGTAATTT	64	3445
	507713	27232	27251	CTTGCTGGTCCCAGTACT	61	3446
	507714	27233	27252	TCTTGCTGGTCCCAGTACT	61	3447
60	507715	27234	27253	TTCTTGCTGGTCCCAGTACT	67	3448
	507716	27235	27254	GTTCTTGCTGGTCCCAGTACT	76	3449
	507717	27237	27256	GGGTCTTGCTGGTCCCAGTACT	80	3450
	507718	27238	27257	TGGGTCTTGCTGGTCCCAGTACT	71	3451

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
507719	27239	27258	CTGGGTCTTGTCCTGGTCC	62	3452
507720	27240	27259	CCTGGGTCTTGTCCTGGTC	55	3453
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	69	425
507721	35662	35681	AAAAATATACATGCTCTTT	0	3461
507722	35663	35682	CAAAAATATACATGCTCTTT	29	3462
507723	35664	35683	TCAAAAATATACATGCTCTT	45	3463
507724	35665	35684	CTCAAAAATATACATGCTCT	74	3464
507725	35667	35686	TACTCAAAAATATACATGCT	51	3465
507726	35668	35687	CTACTCAAAAATATACATGC	63	3466
507727	35669	35688	TCTACTCAAAAATATACATG	0	3467

Tabla 51

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
522363	12807	12826	CCAGCACTAATTTTTACAAC	72	3468
522364	12808	12827	TCCAGCACTAATTTTTACAA	49	3469
522365	12809	12828	ATCCAGCACTAATTTTTACA	65	3470
522366	13442	13461	GTGGCTCTCTAGATAGGGTG	80	3471
522367	14193	14212	CTCAGCCTTGAGCCAGCTC	59	3472
522368	14194	14213	ACTCAGCCTTGAGCCAGCT	72	3473
522369	14195	14214	CACTCAGCCTTGAGCCAGC	63	3474
522370	14196	14215	CCACTCAGCCTTGAGCCAG	71	3475
522371	14198	14217	TGCCACTCAGCCTTGAGCC	67	3476
522372	14199	14218	TTGCCACTCAGCCTTGAGC	62	3477
522373	15319	15338	GGAGTTTGTGTTTCCCATTT	83	3478
522374	15321	15340	AAGGAGTTTGTGTTTCCCAT	83	3479
522375	15322	15341	AAAGGAGTTTGTGTTTCCCA	83	3480
522376	15324	15343	GAAAAAGGAGTTTGTGTTTCC	50	3481
522377	15325	15344	AGAAAAAGGAGTTTGTGTTTC	17	3482
522378	15326	15345	AAGAAAAAGGAGTTTGTGTTT	30	3483
522379	15327	15346	TAAGAAAAAGGAGTTTGTGTT	21	3484
522380	15569	15588	ATTTTCACAAGGAGAAGCTG	40	3485
522381	15570	15589	CATTTTCACAAGGAGAAGCT	44	3486
522382	15571	15590	CCATTTTCACAAGGAGAAGC	32	3487
522383	15574	15593	GCACCATTTTCACAAGGAGA	84	3488
522384	15575	15594	TGCACCATTTTCACAAGGAG	77	3489
522385	15576	15595	GTGCACCATTTTCACAAGGA	72	3490
522386	15577	15596	AGTGCAACATTTTCACAAGG	65	3491
522387	15647	15666	CATCACAATATATGGGCAAG	44	3492
522388	15648	15667	CCATCACAATATATGGGCAA	51	3493
522389	15649	15668	CCCATCACAATATATGGGCA	60	3494
522390	15650	15669	CCCCATCACAATATATGGGC	55	3495
522391	15877	15896	AGGTAAGGCCAAGGAAGTGA	69	3496
522392	15878	15897	GAGGTAAGGCCAAGGAAGTG	50	3497
522393	15879	15898	AGAGGTAAGGCCAAGGAAGT	43	3498
522394	15880	15899	AAGAGGTAAGGCCAAGGAAG	57	3499
522395	15934	15953	CACCTGGGTTTTTGTGTATT	66	3500
522396	15935	15954	ACACCTGGGTTTTTGTGTAT	61	3501
522397	15936	15955	TACACCTGGGTTTTTGTGTA	37	3502
522398	15937	15956	ATACACCTGGGTTTTTGTGT	69	3503
522399	16047	16066	TCTGAGTGCTGCTAACTTGG	77	3504
522400	16048	16067	ATCTGAGTGCTGCTAACTTG	65	3505
522401	16049	16068	AATCTGAGTGCTGCTAACTT	62	3506
522402	16050	16069	AAATCTGAGTGCTGCTAACT	60	3507
522403	16052	16071	TGAAATCTGAGTGCTGCTAA	68	3508
522404	16053	16072	TTGAAATCTGAGTGCTGCTA	74	3509
522405	16054	16073	GTTGAAATCTGAGTGCTGCT	78	3510

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	522406	16083	16102	GCACTAAATTAGGAAGCTGG	77	3511
	522407	16084	16103	AGCACTAAATTAGGAAGCTG	65	3512
	522408	16289	16308	CTGGGACATCTGGCCCAAAG	72	3513
	522409	16290	16309	ACTGGGACATCTGGCCCAAA	71	3514
10	522410	16291	16310	CACTGGGACATCTGGCCCAA	66	3515
	522411	16292	16311	CCACTGGGACATCTGGCCCA	71	3516
	522412	16294	16313	GCCCCACTGGGACATCTGGCC	61	3517
	522413	16295	16314	GGCCCCACTGGGACATCTGGC	68	3518
	522414	16306	16325	CCTTAAAGCAGGGCCCCACTG	50	3519
15	522415	16307	16326	TCCTTAAAGCAGGGCCCCACT	58	3520
	522416	16308	16327	ATCCTTAAAGCAGGGCCCCAC	67	3521
	522417	16309	16328	TATCCTTAAAGCAGGGCCCCA	63	3522
	522418	16429	16448	CACTGGTGCCTAAGAGCCCT	70	3523
	522419	16430	16449	CCACTGGTGCCTAAGAGCCC	63	3524
20	522420	16431	16450	TCCACTGGTGCCTAAGAGCC	61	3525
	522421	16432	16451	CTCCACTGGTGCCTAAGAGC	73	3526
	522422	16809	16828	GAGGCTGAGTTCTGCTCCTG	77	3527
	522423	16810	16829	AGAGGCTGAGTTCTGCTCCT	59	3528
	522424	16811	16830	TAGAGGCTGAGTTCTGCTCC	71	3529
25	522425	16812	16831	CTAGAGGCTGAGTTCTGCTC	60	3530
	522426	16814	16833	TGCTAGAGGCTGAGTTCTGC	65	3531
	522427	16815	16834	CTGCTAGAGGCTGAGTTCTG	71	3532
	522428	16816	16835	TCTGCTAGAGGCTGAGTTCT	74	3533
	522429	16817	16836	ATCTGCTAGAGGCTGAGTTC	67	3534
30	522430	16824	16843	CTTGGGCATCTGCTAGAGGC	69	3535
	522431	16825	16844	TCTTGGGCATCTGCTAGAGG	66	3536
	522432	16826	16845	TTCTTGGGCATCTGCTAGAG	65	3537
	522433	16827	16846	CTTCTTGGGCATCTGCTAGA	62	3538
	522434	16829	16848	TGCTTCTTGGGCATCTGCTA	71	3539
35	522435	16830	16849	CTGCTTCTTGGGCATCTGCT	81	3540
	522436	16831	16850	TCTGCTTCTTGGGCATCTGC	80	3541
	522437	16832	16851	CTCTGCTTCTTGGGCATCTG	82	3542
	522438	16834	16853	TCCTCTGCTTCTTGGGCATC	67	3543
	522439	16835	16854	CTCCTCTGCTTCTTGGGCAT	68	3544
40	413433	32431	32450	GCCTGGACAAAGTCCTGCCCA	82	425

Tabla 52

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
45	522440	16836	16855	TCTCCTCTGCTTCTTGGGCA	78	3545
	522441	16897	16916	CTTTCTAAGTACCCTTTACA	37	3546
	522442	16898	16917	GCTTTCTAAGTACCCTTTAC	71	3547
50	522443	16899	16918	TGCTTTCTAAGTACCCTTTA	62	3548
	522444	16900	16919	GTGCTTTCTAAGTACCCTTT	85	3549
	522445	16902	16921	CAGTGCTTTCTAAGTACCCT	86	3550
	522446	17008	17027	AGGGAAAGGTCTTCTCCAGC	74	3551
	522447	17009	17028	GAGGGAAAGGTCTTCTCCAG	67	3552
55	522448	17010	17029	GGAGGGAAAGGTCTTCTCCA	62	3553
	522449	17011	17030	AGGAGGGAAAGGTCTTCTCC	60	3554
	522450	17208	17227	GTCTCATTCATCTGGGCCCT	80	3555
	522451	17209	17228	TGTCTCATTCATCTGGGCC	65	3556
	522452	17210	17229	ATGTCTCATTCATCTGGGCC	72	3557
60	522453	17270	17289	CCCCTGTA CT CAGCCCTTTC	49	3558
	522454	17271	17290	ACCCCTGTA CT CAGCCCTTT	60	3559
	522455	17272	17291	CACCCCTGTA CT CAGCCCTT	51	3560
	522456	17273	17292	TCACCCCTGTA CT CAGCCCT	61	3561
	522457	17275	17294	TCTCACCCCTGTA CT CAGCC	70	3562
65	522458	17276	17295	ATCTCACCCCTGTA CT CAGC	58	3563

ES 2 917 181 T3

(cointinuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	522459	17277	17296	CATCTCACCCCTGTACTCAG	51	3564
	522460	17278	17297	CCATCTCACCCCTGTACTCA	54	3565
	522461	17329	17348	AAGTCTTCCTTCTCCTCCAC	65	3566
	522462	17330	17349	AAAGTCTTCCTTCTCCTCCA	71	3567
	522463	17331	17350	GAAAGTCTTCCTTCTCCTCC	75	3568
10	522464	17332	17351	GGAAAGTCTTCCTTCTCCTC	75	3569
	522465	17451	17470	CAGGTAGAGTTCTATTGCTT	80	3570
	522466	17452	17471	CCAGGTAGAGTTCTATTGCT	77	3571
	522467	19361	19380	GGCTACTGGCATTGCTCCTC	74	3572
	522468	19362	19381	TGGCTACTGGCATTGCTCCT	56	3573
15	522469	19363	19382	GTGGCTACTGGCATTGCTCC	68	3574
	522470	19364	19383	GGTGGCTACTGGCATTGCTC	74	3575
	522471	19909	19928	ACATGCCTGAGGGCAGCAGT	68	3576
	522472	19910	19929	CACATGCCTGAGGGCAGCAG	69	3577
	522473	19911	19930	TCACATGCCTGAGGGCAGCA	81	3578
20	522474	19912	19931	CTCACATGCCTGAGGGCAGC	79	3579
	522475	19984	20003	AATATCTGATATCAAAGTGA	14	3580
	522476	19985	20004	CAATATCTGATATCAAAGTG	14	3581
	522477	19986	20005	CCAATATCTGATATCAAAGT	41	3582
	522478	19987	20006	CCCAATATCTGATATCAAAG	74	3583
25	522479	19989	20008	TGCCCAATATCTGATATCAA	73	3584
	522480	19990	20009	TTGCCCAATATCTGATATCA	65	3585
	522481	20297	20316	TTGCTTGAGGTCAGGGTGTG	62	3586
	522482	20298	20317	CTTGCTTGAGGTCAGGGTGT	72	3587
	522483	20299	20318	ACTTGCTTGAGGTCAGGGTGT	68	3588
30	522484	20300	20319	CACTTGCTTGAGGTCAGGGT	84	3589
	522485	20302	20321	ATCACTTGCTTGAGGTCAGG	82	3590
	522486	20303	20322	AACTCACTTGCTTGAGGTCAG	77	3591
	522487	20304	20323	AAATCACTTGCTTGAGGTCA	75	3592
	522488	20305	20324	AAAATCACTTGCTTGAGGTC	71	3593
35	522489	20669	20688	GGTACAAGTTTCTCCACCTA	75	3594
	522490	20670	20689	AGGTACAAGTTTCTCCACCT	74	3595
	522491	20671	20690	TAGGTACAAGTTTCTCCACC	47	3596
	522492	20672	20691	CTAGGTACAAGTTTCTCCAC	72	3597
	522493	20828	20847	ATAGCTGAGCAAATCCATAA	63	3598
40	522494	20829	20848	CATAGCTGAGCAAATCCATA	73	3599
	522495	20830	20849	GCATAGCTGAGCAAATCCAT	80	3600
	522496	20831	20850	TGCATAGCTGAGCAAATCCA	72	3601
	522497	20833	20852	ACTGCATAGCTGAGCAAATC	63	3602
	522498	20834	20853	TACTGCATAGCTGAGCAAAT	67	3603
45	522499	20835	20854	TTACTGCATAGCTGAGCAAA	65	3604
	522500	20836	20855	TTTACTGCATAGCTGAGCAA	65	3605
	522501	20838	20857	GGTTTACTGCATAGCTGAGC	85	3606
	522502	20839	20858	AGGTTTACTGCATAGCTGAG	65	3607
	522503	20840	20859	GAGGTTTACTGCATAGCTGA	72	3608
50	522504	20841	20860	AGAGGTTTACTGCATAGCTG	75	3609
	522505	20843	20862	ATAGAGGTTTACTGCATAGC	71	3610
	522506	20844	20863	CATAGAGGTTTACTGCATAG	65	3611
	522507	20956	20975	ACTCTCTCTGCACACTCCCA	62	3612
	522508	20957	20976	CACTCTCTCTGCACACTCCC	61	3613
55	522509	20958	20977	GCACTCTCTCTGCACACTCC	80	3614
	522510	20959	20978	TGCACTCTCTCTGCACACTC	76	3615
	522511	21934	21953	TGCTGATTACAAGCTGATT	64	3616
	522512	21935	21954	CTGCTGATTACAAGCTGATT	67	3617
	522513	21936	21955	ACTGCTGATTACAAGCTGAT	61	3618
60	522514	21937	21956	AACTGCTGATTACAAGCTGA	55	3619
	522515	22152	22171	TGGTGATAAGGCAGCAGTCT	53	3620
	522516	22153	22172	ATGGTGATAAGGCAGCAGTC	62	3621
	413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	81	425

Tabla 53

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	522517	22154	22173	GATGGTGATAAGGCAGCAGT	67	3622
	522518	22155	22174	AGATGGTGATAAGGCAGCAG	71	3623
	522519	22157	22176	AGAGATGGTGATAAGGCAGC	58	3624
	522520	22158	22177	CAGAGATGGTGATAAGGCAG	38	3625
	522521	22159	22178	CCAGAGATGGTGATAAGGCA	60	3626
10	522522	22160	22179	CCCAGAGATGGTGATAAGGC	67	3627
	522523	23856	23875	AGACTTGCCCAGCAACCCAT	49	3628
	522524	23857	23876	CAGACTTGCCCAGCAACCCA	58	3629
	522525	23858	23877	CCAGACTTGCCCAGCAACCC	61	3630
	522526	23859	23878	TCCAGACTTGCCCAGCAACC	57	3631
15	522527	24120	24139	AAACCTAGGTTTCAGACTTTG	51	3632
	522528	24121	24140	CAAACCTAGGTTTCAGACTTT	48	3633
	522529	24123	24142	GTCAAACCTAGGTTTCAGACT	84	3634
	522530	24125	24144	GAGTCAAACCTAGGTTTCAGA	66	3635
	522531	24126	24145	AGAGTCAAACCTAGGTTTCAG	48	3636
20	522532	24127	24146	AAGAGTCAAACCTAGGTTCA	50	3637
	522533	24128	24147	GAAGAGTCAAACCTAGGTTTC	61	3638
	522534	25019	25038	GAGCATCCCCAATCCCTGCT	72	3639
	522535	25020	25039	TGAGCATCCCCAATCCCTGC	63	3640
	522536	25021	25040	TTGAGCATCCCCAATCCCTG	56	3641
25	522537	25022	25041	TTTGAGCATCCCCAATCCCT	48	3642
	522538	25024	25043	ACTTTGAGCATCCCCAATCC	42	3643
	522539	25025	25044	TACTTTGAGCATCCCCAATC	53	3644
	522540	25026	25045	GTACTTTGAGCATCCCCAAT	70	3645
	522541	25027	25046	TGTACTTTGAGCATCCCCAA	68	3646
30	522542	25029	25048	AGTGTACTTTGAGCATCCCC	77	3647
	522543	25030	25049	AAGTGTACTTTGAGCATCCC	70	3648
	522544	25031	25050	CAAGTGTACTTTGAGCATCC	73	3649
	522545	25032	25051	CCAAGTGTACTTTGAGCATC	76	3650
	522546	25034	25053	CTCCAAGTGTACTTTGAGCA	82	3651
35	522547	25070	25089	CAGAGGTTCAACATCCAATT	74	3652
	522548	25071	25090	ACAGAGGTTCAACATCCAAT	74	3653
	522549	25072	25091	GACAGAGGTTCAACATCCAA	73	3654
	522550	25073	25092	GGACAGAGGTTCAACATCCA	82	3655
	522551	25076	25095	CAAGGACAGAGGTTCAACAT	53	3656
40	522552	25077	25096	CCAAGGACAGAGGTTCAACA	72	3657
	522553	25078	25097	GCCAAGGACAGAGGTTCAAC	84	3658
	522554	25079	25098	GGCCAAGGACAGAGGTTCAA	82	3659
	522555	25081	25100	GAGGCCAAGGACAGAGGTTT	80	3660
	522556	25082	25101	TGAGGCCAAGGACAGAGGTT	82	3661
45	522557	25083	25102	GTGAGGCCAAGGACAGAGGT	67	3662
	522558	25084	25103	TGTGAGGCCAAGGACAGAGG	63	3663
	522559	25086	25105	TCTGTGAGGCCAAGGACAGA	54	3664
	522560	25087	25106	GTCTGTGAGGCCAAGGACAG	58	3665
	522561	25088	25107	TGTCTGTGAGGCCAAGGACA	71	3666
50	522562	25089	25108	CTGTCTGTGAGGCCAAGGAC	74	3667
	522563	25184	25203	AGTCTCTCATAATTGCCAGT	69	3668
	522564	25185	25204	AAGTCTCTCATAATTGCCAG	69	3669
	522565	25186	25205	GAAGTCTCTCATAATTGCCA	71	3670
	522566	25187	25206	GGAAGTCTCTCATAATTGCC	46	3671
55	522567	25189	25208	TGGGAAGTCTCTCATAATTG	37	3672
	522568	25190	25209	TTGGGAAGTCTCTCATAATT	22	3673
	522569	25191	25210	CTTGGGAAGTCTCTCATAAT	23	3674
	522570	25192	25211	CCTTGGGAAGTCTCTCATAA	35	3675
	522571	25194	25213	GGCCTTGGGAAGTCTCTCAT	51	3676
60	522572	25195	25214	AGGCCTTGGGAAGTCTCTCA	55	3677
	522573	25196	25215	TAGGCCTTGGGAAGTCTCTC	61	3678
	522574	25197	25216	CTAGGCCTTGGGAAGTCTCT	43	3679
	522575	25242	25261	CATTTTGGAGACCACATGAA	31	3680

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
522576	25243	25262	TCATTTTGGAGACCACATGA	41	3681
522577	25244	25263	GTCATTTTGGAGACCACATG	60	3682
522578	25245	25264	GGTCATTTTGGAGACCACAT	70	3683
522579	25268	25287	AATGGGAATGGTATCGCACT	84	3684
522580	25269	25288	CAATGGGAATGGTATCGCAC	87	3685
522581	25270	25289	ACAATGGGAATGGTATCGCA	85	3686
522582	25271	25290	CACAATGGGAATGGTATCGC	86	3687
522583	25377	25396	AGCTATAGAATCAGACAGAC	53	3688
522584	25378	25397	CAGCTATAGAATCAGACAGA	56	3689
522585	25379	25398	TCAGCTATAGAATCAGACAG	48	3690
522586	25381	25400	CATCAGCTATAGAATCAGAC	64	3691
522587	25783	25802	GCACCTTGATCTGGGACCCAA	87	3692
522588	25784	25803	AGCACTTGATCTGGGACCCA	88	3693
522589	25785	25804	GAGCACTTGATCTGGGACCC	86	3694
522590	25786	25805	AGAGCACTTGATCTGGGACC	76	3695
522591	25788	25807	GTAGAGCACTTGATCTGGGA	74	3696
522592	25789	25808	GGTAGAGCACTTGATCTGGG	79	3697
522593	25790	25809	GGGTAGAGCACTTGATCTGG	61	3698
413433	32431	32450	GCCTGGACAAAGTCCTGCCCA	84	425

Tabla 54

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
522594	25842	25861	AACATATCACACCACCTCCCA	44	3699
522595	25843	25862	GAACATATCACACCACCTCCC	42	3700
522596	25844	25863	GGAACATATCACACCACCTCC	47	3701
522597	25845	25864	GGGAACATATCACACCACCTC	61	3702
522598	25847	25866	ATGGGAACATATCACACCACC	64	3703
522599	25848	25867	AATGGGAACATATCACACCAC	33	3704
522600	25849	25868	AAATGGGAACATATCACACCA	37	3705
522601	25850	25869	TAAATGGGAACATATCACACC	16	3706
522602	25901	25920	TGACCTTGGGCAAGTTACCT	74	3707
522603	25902	25921	GTGACCTTGGGCAAGTTACC	76	3708
522604	25903	25922	TGTGACCTTGGGCAAGTTAC	77	3709
522605	25904	25923	GTGTGACCTTGGGCAAGTTA	78	3710
522606	25906	25925	CTGTGTGACCTTGGGCAAGT	80	3711
522607	25907	25926	TCTGTGTGACCTTGGGCAAG	81	3712
522608	25908	25927	ATCTGTGTGACCTTGGGCAA	81	3713
522609	25909	25928	AATCTGTGTGACCTTGGGCA	87	3714
522610	25911	25930	CAAATCTGTGTGACCTTGGG	85	3715
522611	25912	25931	TCAAATCTGTGTGACCTTGG	69	3716
522612	25913	25932	TTCAAATCTGTGTGACCTTG	75	3717
522613	25914	25933	ATTCAAATCTGTGTGACCTT	79	3718
522614	25916	25935	GGATTCAAATCTGTGTGACC	75	3719
522615	25917	25936	GGGATTCAAATCTGTGTGAC	54	3720
522616	25918	25937	AGGGATTCAAATCTGTGTGA	57	3721
522617	25919	25938	CAGGGATTCAAATCTGTGTG	63	3722
522618	25951	25970	GGGAAAGGCACAGGCTTTGG	81	3723
522619	25952	25971	TGGGAAAGGCACAGGCTTTG	70	3724
522620	25954	25973	TGTGGGAAAGGCACAGGCTT	66	3725
522621	26006	26025	AGGCAAAGTAACATACCTGC	87	3726
522622	26007	26026	AAGGCAAAGTAACATACCTG	76	3727
522623	26008	26027	TAAGGCAAAGTAACATACCT	62	3728
522624	26009	26028	TTAAGGCAAAGTAACATACC	69	3729
522625	26011	26030	CCTTAAGGCAAAGTAACATA	73	3730
522626	26012	26031	ACCTTAAGGCAAAGTAACAT	45	3731
522627	26166	26185	ATTCTTATCTTCAATCCTC	84	3732

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	522628	26167	26186	CATTTCTTATCTTCAATCCT	64	3733
	522629	26168	26187	TCATTTCTTATCTTCAATCC	62	3734
	522630	26169	26188	CTCATTTCTTATCTTCAATC	81	3735
	522631	26171	26190	CTCTCATTTCTTATCTTCAA	86	3736
	522632	26172	26191	GCTCTCATTTCTTATCTTCA	90	3737
10	522633	26173	26192	TGCTCTCATTTCTTATCTTC	78	3738
	522634	26174	26193	GTGCTCTCATTTCTTATCTT	80	3739
	522635	26176	26195	AGGTGCTCTCATTTCTTATC	78	3740
	522636	26177	26196	CAGGTGCTCTCATTTCTTAT	73	3741
	522637	26178	26197	CCAGGTGCTCTCATTTCTTA	74	3742
15	522638	26179	26198	GCCAGGTGCTCTCATTTCTT	84	3743
	522639	26201	26220	GCCCATCATGACCAGGCCCT	60	3744
	522640	26202	26221	GGCCCATCATGACCAGGCC	21	3745
	522641	26203	26222	GGGCCATCATGACCAGGCC	41	3746
20	522642	26301	26320	CAGGCCTCGGGAAGCACCTG	71	3747
	522643	26302	26321	GCAGGCCTCGGGAAGCACCT	86	3748
	522644	26303	26322	AGCAGGCCTCGGGAAGCAC	77	3749
	522645	26304	26323	GAGCAGGCCTCGGGAAGCAC	80	3750
	522646	26354	26373	CAGAAAAAGCAACCAAAGCA	31	3751
25	522647	26355	26374	GCAGAAAAAGCAACCAAAGC	31	3752
	522648	26356	26375	TGCAGAAAAAGCAACCAAAG	34	3753
	522649	26357	26376	CTGCAGAAAAAGCAACCAAA	52	3754
	522650	26359	26378	ACCTGCAGAAAAAGCAACCA	32	3755
	522651	26360	26379	GACCTGCAGAAAAAGCAACC	24	3756
30	522652	26361	26380	AGACCTGCAGAAAAAGCAAC	17	3757
	522653	26362	26381	CAGACCTGCAGAAAAAGCAA	23	3758
	522654	26386	26405	ACCTAAGGAGTGAGGGTATC	46	3759
	522655	26387	26406	AACCTAAGGAGTGAGGGTAT	58	3760
	522656	26388	26407	CAACCTAAGGAGTGAGGGTA	59	3761
35	522657	26389	26408	GCAACCTAAGGAGTGAGGGT	73	3762
	522658	27639	27658	TGCTTGCCAGGTGAGCTTCT	76	3763
	522659	27640	27659	TTGCTTGCCAGGTGAGCTTC	65	3764
	522660	27641	27660	TTTGCTTGCCAGGTGAGCTT	65	3765
40	522661	27642	27661	CCTTGCTTGCCAGGTGAGCT	77	3766
	522662	27644	27663	GTCTTTGCTTGCCAGGTGAG	74	3767
	522663	27645	27664	GGTCTTTGCTTGCCAGGTGA	75	3768
	522664	27767	27786	CCTTGATTAAATACTCTAA	59	3769
	522665	27768	27787	ACCTTGATTAAATACTCTA	57	3770
45	522666	27769	27788	CACCTTGATTAAATACTCT	78	3771
	522667	27770	27789	GCACCTTGATTAAATACTC	83	3772
	522668	27772	27791	ATGCACCTTGATTAAATAC	69	3773
	522669	27773	27792	AATGCACCTTGATTAAATA	41	3774
	522670	27774	27793	CAATGCACCTTGATTAAAT	59	3775
50	413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	83	425

Tabla 55

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
55	522671	27775	27794	CCAATGCACCTTGATTAA	83	3776
	522672	27777	27796	ATCCAATGCACCTTGATTA	85	3777
	522673	27778	27797	AATCCAATGCACCTTGATT	77	3778
	522674	27779	27798	AAATCCAATGCACCTTGAT	80	3779
60	522675	27780	27799	GAAATCCAATGCACCTTGTA	85	3780
	522676	27782	27801	TTGAAATCCAATGCACCTTG	86	3781
	522677	27783	27802	TTTGAAATCCAATGCACCTT	87	3782
	522678	27784	27803	CCTTGAAATCCAATGCACCT	82	3783
65	522679	27785	27804	CCTTGAAATCCAATGCACC	88	3784

ES 2 917 181 T3

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	522680	27787	27806	TTCCTTTGAAATCCAATGCA	82	3785
	522681	27788	27807	TTTCCTTTGAAATCCAATGC	82	3786
	522682	27789	27808	GTTTCCTTTGAAATCCAATG	87	3787
	522683	27790	27809	AGTTTCCTTTGAAATCCAAT	82	3788
	522684	27850	27869	CTGTTACTACATGTCTAATC	61	3789
10	522685	27851	27870	CCTGTTACTACATGTCTAAT	51	3790
	522686	27852	27871	ACCTGTTACTACATGTCTAA	68	3791
	522687	27853	27872	CACCTGTTACTACATGTCTA	82	3792
	522688	27855	27874	GGCACCTGTTACTACATGTC	90	3793
	522689	27856	27875	AGGCACCTGTTACTACATGT	88	3794
15	522690	27857	27876	AAGGCACCTGTTACTACATG	82	3795
	522691	27858	27877	AAAGGCACCTGTTACTACAT	80	3796
	522692	28027	28046	ATCACAGAATTATCAGCAGT	84	3797
	522693	28028	28047	AATCACAGAATTATCAGCAG	79	3798
	522694	28029	28048	AAATCACAGAATTATCAGCA	86	3799
20	522695	28030	28049	TAAATCACAGAATTATCAGC	64	3800
	522696	28128	28147	CACACAATATCCATGGACTT	80	3801
	522697	28129	28148	ACACACAATATCCATGGACT	88	3802
	522698	28130	28149	GACACACAATATCCATGGAC	89	3803
	522699	28131	28150	TGACACACAATATCCATGGA	75	3804
25	522700	28133	28152	CCTGACACACAATATCCATG	80	3805
	522701	28134	28153	GCCTGACACACAATATCCAT	79	3806
	522702	28135	28154	AGCCTGACACACAATATCCA	72	3807
	522703	28460	28479	CATGAGAAGCTTAGAAGGCC	59	3808
	522704	28462	28481	CTCATGAGAAGCTTAGAAGG	63	3809
30	522705	28463	28482	GCTCATGAGAAGCTTAGAAG	83	3810
	522706	28465	28484	GAGCTCATGAGAAGCTTAGA	70	3811
	522707	28466	28485	TGAGCTCATGAGAAGCTTAG	60	3812
	522708	28467	28486	CTGAGCTCATGAGAAGCTTA	69	3813
	522709	28468	28487	GCTGAGCTCATGAGAAGCTT	80	3814
35	522710	28470	28489	TTGCTGAGCTCATGAGAAGC	74	3815
	522711	28471	28490	GTTGCTGAGCTCATGAGAAG	66	3816
	522712	28472	28491	TGTTGCTGAGCTCATGAGAA	60	3817
	522713	28473	28492	CTGTTGCTGAGCTCATGAGA	65	3818
	522714	28475	28494	CACTGTTGCTGAGCTCATGA	73	3819
40	522715	28476	28495	CCACTGTTGCTGAGCTCATG	86	3820
	522716	28477	28496	ACCACTGTTGCTGAGCTCAT	86	3821
	522717	28478	28497	AACCACTGTTGCTGAGCTCA	87	3822
	522718	28480	28499	AAAACCACTGTTGCTGAGCT	80	3823
	522719	28481	28500	AAAAACCACTGTTGCTGAGC	83	3824
45	522720	28482	28501	TAAAAACCACTGTTGCTGAG	69	3825
	522721	28483	28502	GTA AAAACCACTGTTGCTGA	69	3826
	522722	28516	28535	TCTGGTTCCATGCTCTTAGG	70	3827
	522723	28517	28536	CTCTGGTTCCATGCTCTTAG	74	3828
	522724	28518	28537	GCTCTGGTTCCATGCTCTTA	78	3829
50	522725	28519	28538	GGCTCTGGTTCCATGCTCTT	75	3830
	522726	28521	28540	CAGGCTCTGGTTCCATGCTC	73	3831
	522727	28522	28541	ACAGGCTCTGGTTCCATGCT	78	3832
	522728	28523	28542	AACAGGCTCTGGTTCCATGCT	78	3833
	522729	28581	28600	TGA ACTAAATCCACCAAATG	22	3834
55	522730	28582	28601	ATGA ACTAAATCCACCAAAT	46	3835
	522731	28583	28602	GATGA ACTAAATCCACCAAA	46	3836
	522732	28584	28603	GGATGA ACTAAATCCACCAA	67	3837
	522733	28586	28605	AAGGATGA ACTAAATCCACC	65	3838
	522734	28587	28606	AAAGGATGA ACTAAATCCAC	43	3839
60	522735	28588	28607	AAAAGGATGA ACTAAATCCA	33	3840
	522736	28589	28608	CAAAAGGATGA ACTAAATCC	16	3841
	522737	28803	28822	AGAGACTGA ATTCTAGCCTG	59	3842
	522738	28804	28823	CAGAGACTGA ATTCTAGCCT	67	3843

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
522739	28805	28824	CCAGAGACTGAATTCTAGCC	67	3844
522740	28806	28825	TCCAGAGACTGAATTCTAGC	77	3845
522741	28808	28827	TATCCAGAGACTGAATTCTA	52	3846
522742	28809	28828	GTATCCAGAGACTGAATTCT	46	3847
522743	28810	28829	GGTATCCAGAGACTGAATTC	50	3848
522744	28811	28830	GGGTATCCAGAGACTGAATT	65	3849
522745	29011	29030	GTTTAGGCTATGGTCTGAGC	90	3850
522746	29012	29031	GGTTTAGGCTATGGTCTGAG	78	3851
522747	29013	29032	AGGTTTAGGCTATGGTCTGA	71	3852
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	84	425

Tabla 56

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
522748	29014	29033	GAGGTTTAGGCTATGGTCTG	71	3853
522749	29016	29035	ATGAGGTTTAGGCTATGGTC	67	3854
522750	29045	29064	GGATGCTCCAGGTGGGCCAG	59	3855
522751	29046	29065	TGGATGCTCCAGGTGGGCCA	52	3856
522752	29047	29066	GTGGATGCTCCAGGTGGGCC	57	3857
522753	29048	29067	GGTGGATGCTCCAGGTGGGC	52	3858
522754	29140	29159	GTCTGCCTGATTCCCTTTCT	75	3859
522755	29141	29160	AGTCTGCCTGATTCCCTTTC	58	3860
522756	29142	29161	CAGTCTGCCTGATTCCCTTT	59	3861
522757	29143	29162	GCAGTCTGCCTGATTCCCTT	85	3862
522758	29145	29164	CAGCAGTCTGCCTGATTCCC	79	3863
522759	29146	29165	TCAGCAGTCTGCCTGATTCC	72	3864
522760	29147	29166	TTCAGCAGTCTGCCTGATTCC	61	3865
522761	29148	29167	GTTTCAGCAGTCTGCCTGATT	71	3866
522762	29150	29169	CTGTTTCAGCAGTCTGCCTGA	55	3867
522763	29151	29170	ACTGTTTCAGCAGTCTGCCTG	62	3868
522764	29152	29171	TACTGTTCAGCAGTCTGCCT	64	3869
522765	29153	29172	TTACTGTTCAGCAGTCTGCC	61	3870
522766	29155	29174	ACTTACTGTTCAGCAGTCTG	73	3871
522767	29156	29175	TACTTACTGTTCAGCAGTCT	75	3872
522768	29157	29176	ATACTTACTGTTCAGCAGTC	74	3873
522769	29158	29177	CATACTTACTGTTCAGCAGT	74	3874
522770	29160	29179	GTCATACTTACTGTTCAGCA	89	3875
522771	29161	29180	AGTCATACTTACTGTTCAGC	74	3876
522772	29162	29181	AAGTCATACTTACTGTTCAG	39	3877
522773	29163	29182	AAAGTCATACTTACTGTTCA	43	3878
522774	29194	29213	TGGTGAATAGCTATGTCTAA	54	3879
522775	29195	29214	TTGGTGAATAGCTATGTCTA	58	3880
522776	29196	29215	CTTGGTGAATAGCTATGTCT	71	3881
522777	29197	29216	GCTTGGTGAATAGCTATGTC	77	3882
522778	29199	29218	TAGCTTGGTGAATAGCTATG	70	3883
522779	29200	29219	GTAGCTTGGTGAATAGCTAT	50	3884
522780	29201	29220	GGTAGCTTGGTGAATAGCTA	71	3885
522781	29243	29262	AGCCTACAAGAGCCTGTTAA	39	3886
522782	29244	29263	CAGCCTACAAGAGCCTGTTA	67	3887
522783	29245	29264	GCAGCCTACAAGAGCCTGTT	82	3888
522784	29246	29265	TGCAGCCTACAAGAGCCTGT	82	3889
522785	29248	29267	TGTGCAGCCTACAAGAGCCT	64	3890
522786	29249	29268	ATGTGCAGCCTACAAGAGCC	59	3891
522787	29250	29269	CATGTGCAGCCTACAAGAGC	39	3892
522788	29251	29270	GCATGTGCAGCCTACAAGAG	64	3893
522789	29253	29272	AAGCATGTGCAGCCTACAAG	70	3894

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	522790	29254	29273	GAAGCATGTGCAGCCTACAA	66	3895
	522791	29255	29274	GGAAGCATGTGCAGCCTACA	78	3896
	522792	29256	29275	GGGAAGCATGTGCAGCCTAC	69	3897
	522793	29258	29277	TAGGGAAGCATGTGCAGCCT	74	3898
	522794	29259	29278	CTAGGGAAGCATGTGCAGCC	72	3899
10	522795	29260	29279	TCTAGGGAAGCATGTGCAGC	65	3900
	522796	29261	29280	TTCTAGGGAAGCATGTGCAG	61	3901
	522797	29263	29282	GTTTCTAGGGAAGCATGTGC	72	3902
	522798	29264	29283	AGTTTCTAGGGAAGCATGTG	40	3903
	522799	29265	29284	AAGTTTCTAGGGAAGCATGT	46	3904
15	522800	29266	29285	CAAGTTTCTAGGGAAGCATG	42	3905
	522801	29362	29381	TACAACCTCTCTTGTGGGAG	70	3906
	522802	29363	29382	GTACAACCTCTCTTGTGGGA	73	3907
	522803	29364	29383	GGTACAACCTCTCTTGTGGG	63	3908
20	522804	29365	29384	GGGTACAACCTCTCTTGTGG	57	3909
	522805	29367	29386	CAGGGTACAACCTCTCTTGT	64	3910
	522806	29368	29387	ACAGGGTACAACCTCTCTTG	57	3911
	522807	29369	29388	AACAGGGTACAACCTCTCTG	85	3912
	522808	29370	29389	AAACAGGGTACAACCTCTCT	63	3913
25	522809	29372	29391	AAAAACAGGGTACAACCTCTC	62	3914
	522810	29373	29392	TAAAAACAGGGTACAACCTCT	32	3915
	522811	29374	29393	CTAAAAACAGGGTACAACCTC	21	3916
	522812	29375	29394	GCTAAAAACAGGGTACAACCT	31	3917
	522813	29476	29495	TGTAGACTCTCCATGAGCCT	65	3918
30	522814	29477	29496	ATGTAGACTCTCCATGAGCC	45	3919
	522815	29478	29497	GATGTAGACTCTCCATGAGC	25	3920
	522816	29479	29498	GGATGTAGACTCTCCATGAG	42	3921
	522817	30968	30987	TAAGCTAGGCACACCCAGGG	43	3922
	522818	30969	30988	CTAAGCTAGGCACACCCAGG	23	3923
35	522819	30970	30989	ACTAAGCTAGGCACACCCAG	33	3924
	522820	30971	30990	CACCTAAGCTAGGCACACCCA	48	3925
	522821	30973	30992	GGCACTAAGCTAGGCACACC	78	3926
	522822	30975	30994	GTGGCACTAAGCTAGGCACA	69	3927
40	522823	30976	30995	TGTGGCACTAAGCTAGGCAC	66	3928
	522824	30978	30997	ACTGTGGCACTAAGCTAGGC	69	3929
	413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	85	425

Tabla 57

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
45	522825	30979	30998	TACTGTGGCACTAAGCTAGG	53	3930
	522826	30980	30999	TTACTGTGGCACTAAGCTAG	36	3931
50	522827	30981	31000	TTTACTGTGGCACTAAGCTA	40	3932
	522828	30983	31002	TGTTTACTGTGGCACTAAGC	59	3933
	522829	30984	31003	GTGTTTACTGTGGCACTAAG	68	3934
	522830	30985	31004	AGTGTTTACTGTGGCACTAA	67	3935
	522831	30986	31005	GAGTGTTTACTGTGGCACTA	72	3936
55	522832	31770	31789	ATGGATACTCAGAAGAGCAG	34	3937
	522833	31771	31790	GATGGATACTCAGAAGAGCA	46	3938
	522834	31793	31812	ACCTCAGGGCTGGCCCAAAG	47	3939
	522835	31794	31813	GACCTCAGGGCTGGCCCAAA	67	3940
	522836	31795	31814	GGACCTCAGGGCTGGCCCAA	66	3941
60	522837	31796	31815	AGGACCTCAGGGCTGGCCCA	68	3942
	522838	31798	31817	TCAGGACCTCAGGGCTGGCC	78	3943
	522839	31799	31818	GTCAGGACCTCAGGGCTGGC	66	3944
	522840	31800	31819	TGTCAGGACCTCAGGGCTGG	53	3945
65	522841	31801	31820	CTGTCAGGACCTCAGGGCTG	49	3946

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	522842	31933	31952	GAGTTATCCTCAATTCACCA	74	3947
	522843	31934	31953	AGAGTTATCCTCAATTCACC	59	3948
	522844	31936	31955	CCAGAGTTATCCTCAATTCA	71	3949
	522845	31938	31957	TGCCAGAGTTATCCTCAATT	52	3950
	522846	31939	31958	CTGCCAGAGTTATCCTCAAT	62	3951
10	522847	31940	31959	CCTGCCAGAGTTATCCTCAA	64	3952
	522848	31941	31960	TCCTGCCAGAGTTATCCTCA	68	3953
	522849	31943	31962	GATCCTGCCAGAGTTATCCT	69	3954
	522850	31944	31963	GGATCCTGCCAGAGTTATCC	62	3955
	522851	31945	31964	AGGATCCTGCCAGAGTTATC	45	3956
15	522852	31946	31965	CAGGATCCTGCCAGAGTTAT	60	3957
	522853	32116	32135	CAGCAAATATACACCACCT	70	3958
	522854	32117	32136	ACAGCAAATATACACCACCC	66	3959
	522855	32118	32137	AACAGCAAATATACACCACC	56	3960
	522856	32119	32138	CAACAGCAAATATACACCAC	66	3961
20	522857	32121	32140	CACAACAGCAAATATACACC	70	3962
	522858	32122	32141	TCACAACAGCAAATATACAC	55	3963
	522859	32123	32142	CTCACAACAGCAAATATACA	41	3964
	522860	32124	32143	ACTCACAACAGCAAATATAC	48	3965
	522861	32126	32145	TGACTCACAACAGCAAATAT	21	3966
25	522862	32127	32146	CTGACTCACAACAGCAAATA	33	3967
	522863	32128	32147	ACTGACTCACAACAGCAAAT	44	3968
	522864	32129	32148	CACTGACTCACAACAGCAAA	54	3969
	522865	32131	32150	GTCAGTACTCACAACAGCA	85	3970
	522866	32132	32151	AGTCACTGACTCACAACAGC	80	3971
30	522867	32133	32152	CAGTCACTGACTCACAACAG	62	3972
	522868	32134	32153	TCAGTCACTGACTCACAACA	62	3973
	522869	32136	32155	TCTCAGTCACTGACTCACAA	71	3974
	522870	32137	32156	ATCTCAGTCACTGACTCACA	77	3975
	522871	32138	32157	GATCTCAGTCACTGACTCAC	75	3976
35	522872	32139	32158	GGATCTCAGTCACTGACTCA	73	3977
	522873	32173	32192	GGTTACCCAGCCACTGCCCC	65	3978
	522874	32174	32193	GGGTTACCCAGCCACTGCCC	54	3979
	522875	32175	32194	AGGGTTACCCAGCCACTGCC	61	3980
	522876	32176	32195	CAGGGTTACCCAGCCACTGC	65	3981
40	522877	32178	32197	TGCAGGGTTACCCAGCCACT	74	3982
	522878	32179	32198	ATGCAGGGTTACCCAGCCAC	73	3983
	522879	32180	32199	GATGCAGGGTTACCCAGCCA	67	3984
	522880	32181	32200	GGATGCAGGGTTACCCAGCC	69	3985
	522881	32183	32202	AAGGATGCAGGGTTACCCAG	58	3986
45	522882	32184	32203	GAAGGATGCAGGGTTACCCA	58	3987
	522883	32185	32204	TGAAGGATGCAGGGTTACCC	51	3988
	522884	32186	32205	GTGAAGGATGCAGGGTTACC	43	3989
	413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	80	425
	522885	33409	33428	ATCTTCATTACATGATTACT	59	3990
50	522886	33410	33429	GATCTTCATTACATGATTAC	58	3991
	522887	33411	33430	AGATCTTCATTACATGATTA	69	3992
	522888	33412	33431	CAGATCTTCATTACATGATT	81	3993
	522889	33414	33433	GGCAGATCTTCATTACATGA	83	3994
	522890	33669	33688	ATGGACAGGTGATTCTAAGC	69	3995
55	522891	33670	33689	GATGGACAGGTGATTCTAAG	56	3996
	522892	33672	33691	CAGATGGACAGGTGATTCTA	62	3997
	522893	33674	33693	GGCAGATGGACAGGTGATTC	67	3998
	522894	33675	33694	AGGCAGATGGACAGGTGATT	76	3999
	522895	33676	33695	GAGGCAGATGGACAGGTGAT	69	4000
60	522896	33677	33696	TGAGGCAGATGGACAGGTGA	50	4001
	522897	33730	33749	GTGACCTTGGGATAGTCCCT	88	4002
	522898	33731	33750	TGTGACCTTGGGATAGTCCC	76	4003
	522899	33732	33751	TTGTGACCTTGGGATAGTCC	69	4004

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
522900	33733	33752	TTTGTGACCTTGGGATAGTC	52	4005
522901	33857	33876	GAGCAAAGGCTTGCTTAAGT	60	4006

Tabla 58

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	77	425
522902	33858	33877	AGAGCAAAGGCTTGCTTAAG	40	4007
522903	33859	33878	AAGAGCAAAGGCTTGCTTAA	41	4008
522904	33860	33879	GAAGAGCAAAGGCTTGCTTA	67	4009
522905	33862	33881	CAGAAGAGCAAAGGCTTGCT	74	4010
522906	33863	33882	ACAGAAGAGCAAAGGCTTGC	61	4011
522907	33864	33883	CACAGAAGAGCAAAGGCTTG	33	4012
522908	33865	33884	CCACAGAAGAGCAAAGGCTT	58	4013
522909	33867	33886	ACCCACAGAAGAGCAAAGGC	63	4014
522910	33868	33887	GACCCACAGAAGAGCAAAGG	40	4015
522911	33869	33888	AGACCCACAGAAGAGCAAAG	37	4016
522912	33870	33889	CAGACCCACAGAAGAGCAAA	37	4017
522913	34212	34231	ATGCCCTTGCTGTAGGACCC	84	4018
522914	34213	34232	AATGCCCTTGCTGTAGGACC	69	4019
522915	34214	34233	CAATGCCCTTGCTGTAGGAC	59	4020
522916	34215	34234	TCAATGCCCTTGCTGTAGGA	56	4021
522917	34740	34759	TTAGCTCTCAGTGAAGCTGG	76	4022
522918	34869	34888	AACAGCAGCAGTCTAATCCA	49	4023
522919	34870	34889	AAACAGCAGCAGTCTAATCC	50	4024
522920	34871	34890	GAAACAGCAGCAGTCTAATC	30	4025
522921	34872	34891	GGAAACAGCAGCAGTCTAAT	33	4026
522922	34899	34918	AACTCTCAGCTACTCCCCAA	46	4027
522923	34900	34919	CAACTCTCAGCTACTCCCCA	56	4028
522924	34901	34920	CCAACTCTCAGCTACTCCCC	75	4029
522925	34902	34921	ACCAACTCTCAGCTACTCCC	75	4030
522926	34932	34951	GCAAACAGATTAAAGTTGCT	55	4031
522927	34933	34952	GGCAAACAGATTAAAGTTGC	63	4032
522928	35274	35293	CACCTGAGTGCTGCAAAGTG	47	4033
522929	35275	35294	CCACCTGAGTGCTGCAAAGT	55	4034
522930	35276	35295	CCCACCTGAGTGCTGCAAAG	58	4035
522931	35277	35296	TCCCACCTGAGTGCTGCAAA	60	4036
522932	35279	35298	ACTCCCACCTGAGTGCTGCA	77	4037
522933	35280	35299	CACTCCCACCTGAGTGCTGC	62	4038
522934	35281	35300	ACACTCCCACCTGAGTGCTG	64	4039
522935	35282	35301	GACACTCCCACCTGAGTGCT	69	4040
522936	35319	35338	TTTTTGCTGCCCTGCCTCA	35	4041
522937	35320	35339	CTTTTGGCTGCCCTGCCTC	56	4042
522938	35321	35340	TCTTTTGGCTGCCCTGCCT	58	4043
522939	35322	35341	GTCTTTTGGCTGCCCTGCC	74	4044
522940	35324	35343	TGGTCTTTTGGCTGCCCTG	72	4045
522941	35325	35344	TTGGTCTTTTGGCTGCCCT	79	4046
522942	35326	35345	GTTGGTCTTTTGGCTGCCC	81	4047
522943	35327	35346	CGTTGGTCTTTTGGCTGCC	79	4048
522944	35407	35426	CTTATCTTTGTCCACATATC	57	4049
522945	35408	35427	CCTTATCTTTGTCCACATAT	66	4050
522946	35409	35428	ACCTTATCTTTGTCCACATA	60	4051
522947	35410	35429	TACCTTATCTTTGTCCACAT	75	4052
522948	35412	35431	AATACCTTATCTTTGTCCAC	67	4053
522949	35413	35432	AAATACCTTATCTTTGTCCA	61	4054
522950	35414	35433	TAAATACCTTATCTTTGTCC	71	4055
522951	35415	35434	ATAAATACCTTATCTTTGTC	16	4056

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
522952	35417	35436	CAATAAATACCTTATCTTTG	22	4057
522953	35418	35437	TCAATAAATACCTTATCTTT	3	4058
522954	35419	35438	TTCAATAAATACCTTATCTT	12	4059
522955	35420	35439	CTTCAATAAATACCTTATCT	47	4060
522956	35422	35441	TGCTTCAATAAATACCTTAT	65	4061
522957	35423	35442	ATGCTTCAATAAATACCTTA	55	4062
522958	35424	35443	AATGCTTCAATAAATACCTT	42	4063
522959	35425	35444	TAATGCTTCAATAAATACCT	42	4064
522960	35432	35451	TTAGAAGTAATGCTTCAATA	37	4065
522961	35433	35452	CTTAGAAGTAATGCTTCAAT	44	4066
522962	35434	35453	TCTTAGAAGTAATGCTTCAA	44	4067
522963	35435	35454	CTCTTAGAAGTAATGCTTCA	59	4068
522964	35437	35456	CCCTCTTAGAAGTAATGCTT	80	4069
522965	35438	35457	TCCCTCTTAGAAGTAATGCT	73	4070
522966	35439	35458	TTCCCTCTTAGAAGTAATGC	59	4071
522967	35440	35459	TTTCCCTCTTAGAAGTAATG	48	4072
522968	37835	37854	GCTAATGATACAAGGTTGTT	57	4073
522969	37836	37855	AGCTAATGATACAAGGTTGT	54	4074
522970	37838	37857	GCAGCTAATGATACAAGGTT	65	4075
522971	37840	37859	ATGCAGCTAATGATACAAGG	57	4076
522972	37841	37860	AATGCAGCTAATGATACAAG	33	4077
522973	37842	37861	AAATGCAGCTAATGATACAA	24	4078
522974	37843	37862	AAAATGCAGCTAATGATACA	22	4079
522975	39666	39685	AAGAGTTACCTCCTCCCTGG	30	4080
522976	39667	39686	CAAGAGTTACCTCCTCCCTG	36	4081
522977	39668	39687	GCAAGAGTTACCTCCTCCCT	62	4082
522978	39669	39688	TGCAAGAGTTACCTCCTCCC	61	4083

Tabla 59

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 3-10-4 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

Inhibición de ARNm de BCR12 por gámpicos 5' to 4' MGE dirigidos a la SEQ ID NO: 2					
ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
525386	10047	10063	CCACAGGGCCCTTTCCA	49	4141
525387	10048	10064	GCCACAGGGCCCTTTCC	53	4142
525388	10215	10231	GTTCTCGAATATCCCTA	67	4143
525389	10216	10232	AGTTCTCGAATATCCCT	55	4144
525390	10217	10233	GAGTTCTCGAATATCCC	52	4145
525391	10218	10234	GGAGTTCTCGAATATCC	60	4146
525392	10219	10235	AGGAGTTCTCGAATATC	34	4147
525393	10220	10236	GAGGAGTTCTCGAATAT	41	4148
525394	10490	10506	GGTCCTCTCCGCTGCCT	62	4149
525395	10491	10507	GGGTCTCTCCGCTGCC	70	4150
525396	10492	10508	AGGGTCTCTCCGCTGC	57	4151
525397	10529	10545	TTCACTGAGGACCTCAG	29	4152
525398	10530	10546	ATCACTGAGGACCTCA	44	4153
525399	10531	10547	GATCACTGAGGACCTC	66	4154
525400	10532	10548	CGATCACTGAGGACCT	48	4155
525401	10533	10549	GCGATCACTGAGGACC	83	4156
525402	10534	10550	CGCGATCACTGAGGAC	71	4157
525403	10535	10551	GCGCGATCACTGAGGA	68	4158
525404	10536	10552	TGCGCGATCACTGAGG	65	4159
525405	10537	10553	CTGCGCGATCACTGAG	60	4160
525406	10538	10554	TCTGCGCGATCACTGA	45	4161
525407	10650	10666	TCCTCCCACTTCAGTTT	28	4162
525408	10651	10667	TTCTCCCACTTCAGTT	18	4163
525409	10652	10668	CTTCTCCCACTTCAGT	30	4164
525410	10654	10670	TGCTTCTCCCACTTCA	30	4165
525411	10655	10671	ATGCTTCTCCCACTTC	37	4166

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
525412	10656	10672	CATGCTTCCTCCCACCTT	32	4167
525413	10657	10673	GCATGCTTCCTCCCACCT	59	4168
525414	10658	10674	GGCATGCTTCCTCCCAC	69	4169
525415	10659	10675	AGGCATGCTTCCTCCCA	71	4170
525416	10660	10676	TAGGCATGCTTCCTCCC	62	4171
525417	10661	10677	TTAGGCATGCTTCCTCC	53	4172
525418	10662	10678	CTTAGGCATGCTTCCTC	53	4173
525419	10663	10679	ACTTAGGCATGCTTCCT	63	4174
525420	10664	10680	AACTTAGGCATGCTTCC	62	4175
525421	10665	10681	AAACTTAGGCATGCTTC	50	4176
525422	10666	10682	AAAACCTTAGGCATGCTT	58	4177
525423	10667	10683	GAAAACCTTAGGCATGCT	68	4178
525424	10668	10684	GGAAAACCTTAGGCATGC	65	4179
525425	10669	10685	AGGAAAACCTTAGGCATG	41	4180
525426	10670	10686	AAGGAAAACCTTAGGCAT	15	4181
525427	10671	10687	TAAGGAAAACCTTAGGCA	15	4182
525428	10672	10688	CTAAGGAAAACCTTAGGC	12	4183
525429	10728	10744	GATGACTTCCCAGGGTC	32	4184
525430	10729	10745	TGATGACTTCCCAGGGT	41	4185
525431	10730	10746	GTGATGACTTCCCAGGG	78	4186
525432	10731	10747	TGTGATGACTTCCCAGG	51	4187
525433	10732	10748	CTGTGATGACTTCCCAG	41	4188
525434	10733	10749	GCTGTGATGACTTCCCA	63	4189
525435	10734	10750	AGCTGTGATGACTTCCC	61	4190
525436	10735	10751	CAGCTGTGATGACTTCC	60	4191
525437	10736	10752	ACAGCTGTGATGACTTC	31	4192
525438	10737	10753	GACAGCTGTGATGACTT	0	4193
525439	10816	10832	TGTCAGAGAGGCTCAGC	59	4194
525440	10817	10833	ATGTCAGAGAGGCTCAG	41	4195
525441	10818	10834	CATGTCAGAGAGGCTCA	60	4196
525442	10819	10835	CCATGTCAGAGAGGCTC	73	4197
525443	10820	10836	TCCATGTCAGAGAGGCT	75	4198
525444	10821	10837	ATCCATGTCAGAGAGGC	64	4199
525445	10822	10838	AATCCATGTCAGAGAGG	44	4200
525446	10823	10839	AAATCCATGTCAGAGAG	10	4201
525447	10940	10956	TAGTCGATTTACCAGAA	31	4202
525448	10941	10957	ATAGTCGATTTACCAGA	31	4203
525449	10942	10958	GATAGTCGATTTACCAG	43	4204
525450	10943	10959	GGATAGTCGATTTACCA	62	4205
525451	10944	10960	TGGATAGTCGATTTACC	48	4206
525452	10945	10961	TTGGATAGTCGATTTAC	36	4207
525453	10946	10962	TTTGGATAGTCGATTTA	16	4208
525454	11074	11090	CGATGTTACATTAAGGG	26	4209
525455	11075	11091	TCGATGTTACATTAAGG	24	4210
525456	11076	11092	CTCGATGTTACATTAAG	11	4211
496041	31122	31138	CACAGCGATGAGCCAGC	52	1096
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	69	425
525765	36860	36876	ATTATTCTAAAACTCAA	11	4212
525766	36861	36877	GATTATTCTAAAACTCA	6	4213
525767	36862	36878	TGATTATTCTAAAACTC	7	4214
525768	37022	37038	GGGCAGTCACCATTTGC	14	4215
525769	37023	37039	TGGGCAGTCACCATTTG	12	4216
525770	37024	37040	TTGGGCAGTCACCATTT	7	4217

Tabla 60

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 3-10-4 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	525457	11077	11093	CCTCGATGTTACATTAA	44	4218
	525458	11127	11143	TATTGCAACCACTAGGA	36	4219
	525459	11128	11144	TTATTGCAACCACTAGG	41	4220
	525460	11129	11145	GTTATTGCAACCACTAG	49	4221
	525461	11130	11146	GGTTATTGCAACCACTA	61	4222
10	525462	11158	11174	AGTTAAAGTGTGGTACA	4	4223
	525463	11159	11175	CAGTTAAAGTGTGGTAC	37	4224
	525464	11160	11176	ACAGTTAAAGTGTGGTA	14	4225
	525465	11171	11187	ATGCCTAGGTCACAGTT	55	4226
	525466	11172	11188	AATGCCTAGGTCACAGT	48	4227
15	525467	11173	11189	CAATGCCTAGGTCACAG	44	4228
	525468	11174	11190	CCAATGCCTAGGTCACA	73	4229
	525469	11175	11191	GCCAATGCCTAGGTCAC	89	4230
	525470	11176	11192	TGCCAATGCCTAGGTCA	82	4231
	525471	11177	11193	ATGCCAATGCCTAGGTC	79	4232
20	525472	11178	11194	AATGCCAATGCCTAGGT	76	4233
	525473	11179	11195	CAATGCCAATGCCTAGG	69	4234
	525474	11180	11196	GCAATGCCAATGCCTAG	78	4235
	525475	11199	11215	AGCGATAATCACACAAG	54	4236
	525476	11200	11216	CAGCGATAATCACACAA	58	4237
25	525477	11201	11217	ACAGCGATAATCACACA	72	4238
	525478	11202	11218	CACAGCGATAATCACAC	49	4239
	525479	11203	11219	CCACAGCGATAATCACAC	79	4240
	525480	11204	11220	ACCACAGCGATAATCAC	76	4241
	525481	11205	11221	AACCACAGCGATAATCA	40	4242
30	525482	14503	14519	GGTCTGCCACTCTCTAC	49	4243
	525483	14504	14520	GGGTCTGCCACTCTCTA	47	4244
	525484	14505	14521	AGGGTCTGCCACTCTCT	64	4245
	525485	14648	14664	AGTCATCTTGTGTACAT	60	4246
35	525486	14649	14665	CAGTCATCTTGTGTACA	49	4247
	525487	14650	14666	ACAGTCATCTTGTGTAC	52	4248
	525488	14663	14679	CAGATCACTCTGCACAG	62	4249
	525489	14664	14680	TCAGATCACTCTGCACA	65	4250
	525490	14665	14681	CTCAGATCACTCTGCAC	61	4251
40	525491	14667	14683	TGCTCAGATCACTCTGC	60	4252
	525492	14668	14684	TTGCTCAGATCACTCTG	51	4253
	525493	14669	14685	ATTGCTCAGATCACTCT	54	4254
	525494	14745	14761	ACCTCTTCCAGGAAGAC	41	4255
	525495	14746	14762	CACCTCTTCCAGGAAGA	44	4256
45	525496	14747	14763	TCACCTCTTCCAGGAAG	28	4257
	525497	14755	14771	ACTGAATGTCACCTCTT	57	4258
	525498	14756	14772	GACTGAATGTCACCTCT	62	4259
	525499	14757	14773	GGACTGAATGTCACCTC	71	4260
50	525500	14758	14774	CGGACTGAATGTCACCT	74	4261
	525501	14759	14775	CCGGACTGAATGTCACC	80	4262
	525502	14760	14776	TCCGGACTGAATGTCAC	39	4263
	525503	14770	14786	TCTTCCAGATCCGGAC	53	4264
	525504	14771	14787	ATCTTCCAGATCCGGA	62	4265
55	525505	14772	14788	CATCTTCCAGATCCGG	70	4266
	525506	14773	14789	TCATCTTCCAGATCCG	71	4267
	525507	14774	14790	TTCATCTTCCAGATCC	63	4268
	525508	14775	14791	ATTCATCTTCCAGATC	23	4269
	525509	14996	15012	TCTCAAGTCTTCCTCCT	33	4270
60	525510	14997	15013	CTCTCAAGTCTTCCTCC	46	4271
	525511	14998	15014	GCTCTCAAGTCTTCCTC	65	4272
	525512	14999	15015	AGCTCTCAAGTCTTCCT	72	4273
	525513	15000	15016	GAGCTCTCAAGTCTTCC	73	4274
	525514	15001	15017	TGAGCTCTCAAGTCTTC	64	4275
65	525515	15250	15266	ATAATCTGCACAGGTTC	72	4276

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
525516	15251	15267	CATAATCTGCACAGGTT	67	4277
525517	15252	15268	CCATAATCTGCACAGGT	69	4278
525518	15253	15269	ACCATAATCTGCACAGG	68	4279
525519	15254	15270	CACCATAATCTGCACAG	49	4280
525520	15255	15271	GCACCATAATCTGCACA	60	4281
525521	18156	18172	TTAATCCAGGATTGTCA	55	4282
525522	18157	18173	TTTAATCCAGGATTGTC	57	4283
525523	18158	18174	CTTTAATCCAGGATTGT	26	4284
525524	18161	18177	TAGCTTTAATCCAGGAT	42	4285
525525	18162	18178	TTAGCTTTAATCCAGGA	28	4286
525526	18163	18179	CTTAGCTTTAATCCAGG	45	4287
525527	18164	18180	CCTTAGCTTTAATCCAG	27	4288
525528	18165	18181	TCCTTAGCTTTAATCCA	60	4289
525529	18166	18182	CTCCTTAGCTTTAATCC	23	4290
525530	18167	18183	CCTCCTTAGCTTTAATC	32	4291
525531	18168	18184	TCCTCCTTAGCTTTAAT	28	4292
525532	18174	18190	TCAGTGTCTCCTTAGC	39	4293
525533	18175	18191	CTCAGTGTCTCCTTAG	32	4294
496041	31122	31138	CACAGCGATGAGCCAGC	64	1096
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	78	425

Tabla 61

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 3-10-4 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
525534	18176	18192	ACTCAGTGTCTCCTTA	35	4295
525535	18177	18193	GACTCAGTGTCTCCTT	64	4296
525536	18178	18194	GGACTCAGTGTCTCCT	73	4297
525537	18180	18196	TGGGACTCAGTGTCTC	62	4298
525538	18181	18197	CTGGGACTCAGTGTCT	59	4299
525539	18182	18198	CCTGGGACTCAGTGTCC	63	4300
525540	18308	18324	CTGTTTGATGGGTAAAA	20	4301
525541	18309	18325	CCTGTTTGATGGGTAAA	62	4302
525542	18310	18326	TCCTGTTTGATGGGTAA	68	4303
525543	18311	18327	CTCCTGTTTGATGGGTA	39	4304
525544	18312	18328	TCTCCTGTTTGATGGGT	73	4305
525545	18313	18329	CTCTCCTGTTTGATGGG	47	4306
525546	18314	18330	CCTCTCCTGTTTGATGG	43	4307
525547	18321	18337	TCGGTGTCTCTCCTGT	63	4308
525548	18322	18338	CTCGGTGTCTCTCCTG	64	4309
525549	18323	18339	CCTCGGTGTCTCTCCT	60	4310
525550	18324	18340	GCCTCGGTGTCTCTCC	68	4311
525551	18325	18341	AGCCTCGGTGTCTCTC	78	4312
525552	18326	18342	AAGCCTCGGTGTCTCT	73	4313
525553	18327	18343	TAAGCCTCGGTGTCTC	70	4314
525554	18328	18344	GTAAGCCTCGGTGTCT	75	4315
525555	18329	18345	AGTAAGCCTCGGTGTCC	64	4316
525556	18417	18433	CCAGATTGTTGTGGGAA	66	4317
525557	18418	18434	ACCAGATTGTTGTGGGA	68	4318
525558	18419	18435	CACCAGATTGTTGTGGG	63	4319
525559	18432	18448	CTAATACCTACCTCACC	35	4320
525560	18433	18449	GCTAATACCTACCTCAC	25	4321
525561	18434	18450	GGCTAATACCTACCTCA	34	4322
525562	18450	18466	CTCATCTATACAGTGGG	58	4323
525563	18451	18467	CCTCATCTATACAGTGG	51	4324
525564	18452	18468	TCCTCATCTATACAGTG	28	4325
525565	18581	18597	ACTGGCATCTGGCAGGG	69	4326
525566	18582	18598	TACTGGCATCTGGCAGG	52	4327

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	525567	18583	18599	ATACTGGCATCTGGCAG	31	4328
	525568	18591	18607	TCACCTCCATACTGGCA	21	4329
	525569	18592	18608	CTCACCTCCATACTGGC	20	4330
	525570	18593	18609	CCTCACCTCCATACTGG	6	4331
	525571	18828	18844	ATGCTTAACTTCTGCTG	48	4332
10	525572	18829	18845	GATGCTTAACTTCTGCT	46	4333
	525573	18830	18846	GGATGCTTAACTTCTGC	53	4334
	525574	18831	18847	AGGATGCTTAACTTCTG	40	4335
	525575	18832	18848	TAGGATGCTTAACTTCT	40	4336
	525576	18833	18849	TTAGGATGCTTAACTTC	20	4337
15	525577	18869	18885	GGCCTGGATGCCCAAGT	65	4338
		20779	20795			
	525578	18870	18886	AGGCCTGGATGCCCAAG	71	4339
		20780	20796			
20	525579	18871	18887	TAGGCCTGGATGCCCAA	66	4340
		20781	20797			
	525580	18900	18916	CAGATGATGTCCTGCCT	25	4341
	525581	18901	18917	GCAGATGATGTCCTGCC	55	4342
	525582	18902	18918	AGCAGATGATGTCCTGC	38	4343
25	525583	19018	19034	TAGTCAAAGGTGGCTTC	44	4344
	525584	19019	19035	GTAGTCAAAGGTGGCTT	57	4345
	525585	19020	19036	AGTAGTCAAAGGTGGCT	55	4346
	525589	22548	22564	AACAAGTGGGAAATGCA	17	4347
	525590	22549	22565	CAACAAGTGGGAAATGC	19	4348
30	525591	22550	22566	CCAACAAGTGGGAAATG	23	4349
	525592	22771	22787	AGCTTATTAGGTGTCTT	42	4350
	525593	22772	22788	AAGCTTATTAGGTGTCT	53	4351
	525594	22773	22789	TAAGCTTATTAGGTGTC	44	4352
	525595	22774	22790	CTAAGCTTATTAGGTGT	36	4353
35	525596	22886	22902	CCCCCATGCAGCTTGGA	29	4354
	525597	22887	22903	GCCCCCATGCAGCTTGG	43	4355
	525598	22888	22904	AGCCCCCATGCAGCTTG	50	4356
	525599	23096	23112	CCAAACACTCAGGTAGG	49	4357
	525600	23097	23113	TCCAAACACTCAGGTAG	41	4358
40	525601	23098	23114	GTCCAAACACTCAGGTA	54	4359
	525602	23100	23116	CAGTCCAAACACTCAGG	47	4360
	525603	23101	23117	TCAGTCCAAACACTCAG	57	4361
	525604	23102	23118	TTCAGTCCAAACACTCA	49	4362
	525605	23239	23255	GAACAGCAGCATCAGCA	47	4363
45	525606	23240	23256	GGAACAGCAGCATCAGC	67	4364
	525607	23241	23257	GGGAACAGCAGCATCAG	40	4365
	525608	23242	23258	TGGGAACAGCAGCATCA	44	4366
	525609	23243	23259	CTGGGAACAGCAGCATC	69	4367
50	525610	23244	23260	TCTGGGAACAGCAGCAT	65	4368
	525586	36855	36871	TCTAAAACACTCAAATCCA	0	4369
	525587	36856	36872	TTCTAAAACACTCAAATCC	0	4370
	525588	36857	36873	ATTCTAAAACACTCAAATC	0	4371
	496041	31122	31138	CACAGCGATGAGCCAGC	64	1096
55	413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	78	425

Tabla 62

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 3-10-4 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
60	525611	23245	23261	GTCTGGGAACAGCAGCA	65	4372
	525612	23246	23262	GGTCTGGGAACAGCAGC	83	4373
	525613	23247	23263	TGGTCTGGGAACAGCAG	42	4374
65	525614	23427	23443	ACAAGTCATCTTCCAGC	16	4375

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
5	525615	23428	23444	GACAAGTCATCTTCCAG	24	4376
	525616	23429	23445	GGACAAGTCATCTTCCA	37	4377
	525617	23551	23567	ATCCTTGAGGGTCTCAT	55	4378
	525618	23552	23568	TATCCTTGAGGGTCTCA	55	4379
	525619	23553	23569	TTATCCTTGAGGGTCTC	65	4380
10	525620	23554	23570	CTTATCCTTGAGGGTCT	46	4381
	525621	26400	26416	CCTGGATGGCAACCTAA	42	4382
	525622	26401	26417	GCCTGGATGGCAACCTA	33	4383
	525623	26402	26418	GGCCTGGATGGCAACCT	43	4384
	525624	26484	26500	CTGCTATGCTGAGAGCA	44	4385
15	525625	26485	26501	CCTGCTATGCTGAGAGC	42	4386
	525626	26486	26502	ACCTGCTATGCTGAGAG	8	4387
	525627	26516	26532	GTTTCATCTGCCTTGACG	44	4388
	525628	26517	26533	GGTTCATCTGCCTTGAC	56	4389
	525629	26518	26534	AGGTTTCATCTGCCTTGA	33	4390
20	525630	26519	26535	CAGGTTTCATCTGCCTTG	55	4391
	525631	26520	26536	GCAGGTTTCATCTGCCTT	75	4392
	525632	26521	26537	AGCAGGTTTCATCTGCCT	62	4393
	525633	26536	26552	TCTGTGATGCTCTGGAG	33	4394
	525634	26537	26553	CTCTGTGATGCTCTGGA	43	4395
25	525635	26538	26554	ACTCTGTGATGCTCTGG	46	4396
	525636	26539	26555	CACTCTGTGATGCTCTG	39	4397
	525637	26627	26643	ACATGGTAAGTCCTGAT	38	4398
	525638	26628	26644	GACATGGTAAGTCCTGA	55	4399
	525639	26629	26645	TGACATGGTAAGTCCTG	58	4400
30	525640	26630	26646	CTGACATGGTAAGTCCT	55	4401
	525641	26631	26647	ACTGACATGGTAAGTCC	35	4402
	525642	26632	26648	CACTGACATGGTAAGTC	48	4403
	525643	26783	26799	TCTGCCATTTAATGAGC	19	4404
	525644	26784	26800	CTCTGCCATTTAATGAG	22	4405
35	525645	26785	26801	ACTCTGCCATTTAATGA	12	4406
	525646	26788	26804	CCAACCTCTGCCATTTAA	43	4407
	525647	26789	26805	CCCAACCTCTGCCATTTA	47	4408
	525648	26790	26806	TCCCAACCTCTGCCATTT	35	4409
	525649	26926	26942	AGGGTTCATGGATCCCC	69	4410
40	525650	26927	26943	AAGGGTTCATGGATCCC	67	4411
	525651	26928	26944	TAAGGGTTCATGGATCC	44	4412
	525652	27251	27267	CTGGAGTCCCTGGGTTT	45	4413
	525653	27252	27268	GCTGGAGTCCCTGGGTT	30	4414
	525654	27253	27269	GGCTGGAGTCCCTGGGT	31	4415
45	525655	27352	27368	AGCCAGGCCAGACCCA	32	4416
	525656	27353	27369	CAGCCAGGCCAGACCC	22	4417
	525657	27354	27370	CCAGCCAGGCCAGACC	11	4418
	525658	27382	27398	GGTGTTCTACAAGCTGC	61	4419
	525659	27383	27399	TGGTGTTCTACAAGCTG	50	4420
50	525660	27384	27400	CTGGTGTTCTACAAGCT	49	4421
	525661	27387	27403	GAGCTGGTGTTCTACAA	34	4422
	525662	27388	27404	TGAGCTGGTGTTCTACA	47	4423
	525663	27389	27405	GTGAGCTGGTGTTCTAC	55	4424
	525664	27437	27453	GATCAATTATTAACCTA	14	4425
55	525665	27438	27454	TGATCAATTATTAACCT	0	4426
	525666	27439	27455	CTGATCAATTATTAACC	5	4427
	525667	29678	29694	GCAGGTACTCATGTTTG	50	4428
	525668	29679	29695	AGCAGGTACTCATGTTT	39	4429
	525669	29680	29696	CAGCAGGTACTCATGTT	31	4430
60	525670	29782	29798	CCAATATCATACTATCT	5	4431
	525671	29783	29799	CCCAATATCATACTATC	13	4432
	525672	29784	29800	CCCCAATATCATACTAT	40	4433
	525673	29828	29844	AACCTTTAAGGCCTATC	16	4434

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
525674	29829	29845	CAACCTTTAAGGCCTAT	23	4435
525675	29830	29846	CCAACCTTTAAGGCCTA	35	4436
525676	29831	29847	CCCAACCTTTAAGGCCT	40	4437
525677	29839	29855	ATTTTTTACCCAACCTT	30	4438
525678	29840	29856	CATTTTTTACCCAACCT	24	4439
525679	29841	29857	CCATTTTTTACCCAACC	50	4440
525680	29842	29858	TCCATTTTTTACCCAAC	40	4441
525681	29843	29859	TTCCATTTTTTACCCAA	24	4442
525682	30483	30499	GCTTTAGAAATTCACCA	45	4443
525683	30484	30500	GGCTTTAGAAATTCACC	68	4444
525684	30485	30501	AGGCTTTAGAAATTCAC	39	4445
496041	31122	31138	CACAGCGATGAGCCAGC	58	1096
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	76	425
525685	32431	32447	TGGACAAGTCCTGCCCA	47	4446
525686	32432	32448	CTGGACAAGTCCTGCC	58	4447
525687	32433	32449	CCTGGACAAGTCCTGCC	60	4448

Tabla 63

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 3-10-4 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2

Inhibición de ARNm de DGT2 por gapiers 3-10-4 MOE dirigidos a la SEQ ID NO: 2					
ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
496041	31122	31138	CACAGCGATGAGCCAGC	44	1096
413433	32431	32450	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	74	425
525688	32434	32450	GCCTGGACAAGTCCTGC	77	4449
525689	32435	32451	AGCCTGGACAAGTCCTG	50	4450
525690	32447	32463	ACTAGACTATGCAGCCT	62	4451
525691	32448	32464	TACTAGACTATGCAGCC	55	4452
525692	32449	32465	ATACTAGACTATGCAGC	37	4453
525693	32450	32466	CATACTAGACTATGCAG	17	4454
525694	32451	32467	TCATACTAGACTATGCA	20	4455
525695	32452	32468	ATCATACTAGACTATGC	20	4456
525696	32453	32469	CATCATACTAGACTATG	13	4457
525697	32454	32470	CCATCATACTAGACTAT	32	4458
525698	32455	32471	GCCATCATACTAGACTA	58	4459
525699	32456	32472	TGCCATCATACTAGACT	51	4460
525700	32457	32473	TTGCCATCATACTAGAC	40	4461
525701	32458	32474	GTTGCCATCATACTAGA	51	4462
525702	32460	32476	ATGTTGCCATCATACTA	52	4463
525703	32461	32477	AATGTTGCCATCATACT	28	4464
525704	32462	32478	CAATGTTGCCATCATAC	40	4465
525705	32463	32479	GCAATGTTGCCATCATA	73	4466
525706	32464	32480	TGCAATGTTGCCATCAT	62	4467
525707	32465	32481	TTGCAATGTTGCCATCA	61	4468
525708	32466	32482	GTTGCAATGTTGCCATC	79	4469
525709	32467	32483	GGTTGCAATGTTGCCAT	69	4470
525710	32468	32484	TGGTTGCAATGTTGCCA	66	4471
525711	32469	32485	GTGGTTGCAATGTTGCC	73	4472
525712	32470	32486	GGTGGTTGCAATGTTGC	45	4473
525713	32476	32492	CTGGATGGTGGTTGCAA	20	4474
525714	32477	32493	CCTGGATGGTGGTTGCA	59	4475
525715	32478	32494	GCCTGGATGGTGGTTGC	58	4476
525716	32479	32495	AGCCTGGATGGTGGTTG	34	4477
525717	32619	32635	GAGATCTCCAGCAGCAA	52	4478
525718	32620	32636	TGAGATCTCCAGCAGCA	57	4479
525719	32621	32637	CTGAGATCTCCAGCAGC	51	4480
525720	32622	32638	ACTGAGATCTCCAGCAG	16	4481
525721	32645	32661	GGAGTGACAGGGCAGGA	42	4482
525722	32646	32662	TGGAGTGACAGGGCAGG	42	4483

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	Secuencia	% de inhibición	SEQ ID NO
525723	32647	32663	ATGGAGTGACAGGGCAG	35	4484
525724	32752	32768	AAGTCTATCAGGATGCA	43	4485
525725	32753	32769	AAAGTCTATCAGGATGC	37	4486
525726	32754	32770	CAAAGTCTATCAGGATG	20	4487
525727	32755	32771	ACAAAGTCTATCAGGAT	0	4488
525728	32757	32773	TGACAAAGTCTATCAGG	25	4489
525729	32758	32774	GTGACAAAGTCTATCAG	51	4490
525730	32759	32775	AGTGACAAAGTCTATCA	28	4491
525731	33180	33196	CCTAGTGCCCCAGGGAG	29	4492
525732	33181	33197	TCCTAGTGCCCCAGGGA	25	4493
525733	33182	33198	GTCCCTAGTGCCCCAGGG	74	4494
525734	33183	33199	TGTCCTAGTGCCCCAGG	53	4495
525735	36248	36264	GGTATTCTGCTCATAAA	43	4496
525736	36249	36265	GGGTATTCTGCTCATAA	50	4497
525737	36250	36266	AGGGTATTCTGCTCATA	65	4498
525738	36251	36267	AAGGGTATTCTGCTCAT	55	4499
525739	36252	36268	TAAGGGTATTCTGCTCA	58	4500
525740	36253	36269	GTAAGGGTATTCTGCTC	64	4501
525741	36254	36270	AGTAAGGGTATTCTGCT	60	4502
525742	36263	36279	GAGACAATGAGTAAGGG	25	4503
525743	36264	36280	AGAGACAATGAGTAAGG	19	4504
525744	36265	36281	GAGAGACAATGAGTAAG	11	4505
525745	36522	36538	AAGCGACAGCCCTGTGC	17	4506
525746	36523	36539	CAAGCGACAGCCCTGTG	16	4507
525747	36524	36540	ACAAGCGACAGCCCTGT	28	4508
525748	36652	36668	AATGAGACAGGCAGCCC	40	4509
525749	36653	36669	GAATGAGACAGGCAGCC	35	4510
525750	36654	36670	AGAATGAGACAGGCAGC	37	4511
525751	36679	36695	CTCTGTGGGCTCCTCCA	25	4512
525752	36680	36696	GCTCTGTGGGCTCCTCC	57	4513
525753	36681	36697	TGCTCTGTGGGCTCCTC	46	4514
525754	36682	36698	GTGCTCTGTGGGCTCCT	76	4515
525755	36683	36699	TGTGCTCTGTGGGCTCC	59	4516
525756	36686	36702	CCCTGTGCTCTGTGGGC	30	4517
525757	36687	36703	GCCCTGTGCTCTGTGGG	32	4518
525758	36688	36704	GGCCCTGTGCTCTGTGG	40	4519
525759	36738	36754	CCACTGTCAGTCTCTCC	40	4520
525760	36739	36755	CCCACTGTCAGTCTCTC	46	4521
525761	36740	36756	CCCCACTGTCAGTCTCT	29	4522
525762	36758	36774	CTTGGCTGCAAGCTCTG	22	4523
525763	36759	36775	CCTTGGCTGCAAGCTCT	37	4524
525764	36760	36776	GCCTTGGCTGCAAGCTC	30	4525

Ejemplo 5: Inhibición antisentido de DGAT2 humana en células HepG2 por gapmers MOE

Se diseñaron oligonucleótidos antisentido dirigidos a un ácido nucleico de diacilglicerol aciltransferasa 2 (DGAT2) y se probaron sus efectos sobre el ARNm de DGAT2 in vitro. Los oligonucleótidos antisentido se probaron en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran a continuación. Se transfectaron células HepG2 cultivadas a una densidad de 20.000 células por pocillo mediante electroporación con oligonucleótido antisentido 1.000 nM. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 24 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. ISIS 413433, que demostró consistentemente una mayor potencia que cualquiera de los oligonucleótidos divulgados con anterioridad en los estudios anteriores, se incluyó en este estudio como un oligonucleótido de referencia. Los oligonucleótidos antisentido que demostraron aproximadamente la misma o mayor potencia que ISIS 413433 se consideraron, por lo tanto, para experimentación adicional.

Los oligonucleótidos antisentido quiméricos recientemente diseñados en las Tablas siguientes se diseñaron como gapmers 5-10-5 MOE. Los gapmers tienen una longitud de 20 nucleósidos, en donde el segmento del hueco central consiste de diez 2'-desoxinucleósidos y está flanqueado por segmentos de ala en la dirección 5' y en la dirección 3' que comprenden cinco nucleósidos cada uno. Cada nucleósido en el segmento de ala 5' y cada nucleósido en el segmento de ala 3' tiene una modificación 2'-MOE. Los enlaces internucleosídicos a lo largo de cada gapmer son enlaces fosforotioato (P=S). Todos los residuos de citosina en cada gapmer son 5-metilcitosinas. El "sitio de inicio" indica el nucleósido más 5' al que se dirige el gapmer en la secuencia del gen humano. El "sitio de parada" indica el nucleósido más 3' al que se dirige el gapmer en la secuencia del gen humano. Cada gapmer enumerado en las Tablas siguientes está dirigido a la secuencia genómica de DGAT2 humana, designada en la presente como SEQ ID NO: 2 (RefSeq N° NT_033927.5 truncado de los nucleótidos 5669186 a 5712008). 'n/a' indica que el oligonucleótido antisentido no se dirige a esa secuencia génica particular con un 100% de complementariedad. En caso de que no se muestre la alineación de secuencias para un gen objetivo en una tabla particular, se entiende que ninguno de los oligonucleótidos presentados en esa tabla se alinea con un 100% de complementariedad con ese gen objetivo.

Tabla 64

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

ISIS N°	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO:1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
472445	1000	1019	CTGCATTCTTGCCAGGCATG	70	38153	38172	4527
472446	1001	1020	ACTGCATTCTTGCCAGGCAT	76	38154	38173	4528
472447	1003	1022	TGACTGCATTCTTGCCAGGC	82	38156	38175	4529
472448	1004	1023	GTGACTGCATTCTTGCCAGG	76	38157	38176	4530
472449	1006	1025	GGGTGACTGCATTCTTGCCA	42	38159	38178	4531
472450	1007	1026	AGGGTGACTGCATTCTTGCC	81	38160	38179	4532
472451	1008	1027	CAGGGTGACTGCATTCTTGC	71	38161	38180	4533
472452	1010	1029	CGCAGGGTGACTGCATTCTT	69	38163	38182	4534
472453	1011	1030	CCGCAGGGTGACTGCATTCT	78	38164	38183	4535
472454	1013	1032	TTCCGCAGGGTGACTGCATT	53	38166	38185	4536
472455	1014	1033	GTTCCGCAGGGTGACTGCAT	76	38167	38186	4537
472456	1015	1034	GGTTCGCAGGGTGACTGCA	86	38168	38187	4538
472457	1017	1036	GCGGTTCCGCAGGGTGACTG	77	38170	38189	4539
472458	1018	1037	TGCGGTTCCGCAGGGTGACT	81	38171	38190	4540
472459	1020	1039	CTTGCGGTTCCGCAGGGTGA	60	38173	38192	4541
472460	1021	1040	CCTTGCGGTTCCGCAGGGTG	55	38174	38193	4542
472461	1023	1042	GCCCTTGCGGTTCCGCAGGG	23	38176	38195	4543
472462	1024	1043	AGCCCTTGCGGTTCCGCAGG	61	38177	38196	4544
472463	1026	1045	AAAGCCCTTGCGGTTCCGCA	76	38179	38198	4545
472464	1027	1046	CAAAGCCCTTGCGGTTCCGC	74	38180	38199	4546
472465	1029	1048	CACAAAGCCCTTGCGGTTCC	53	38182	38201	4547
472466	1030	1049	TCACAAAGCCCTTGCGGTTCC	23	38183	38202	4548
472467	1032	1051	TTTCACAAAGCCCTTGCGGT	0	38185	38204	4549
472468	1033	1052	GTTTCACAAAGCCCTTGCGG	46	38186	38205	4550
472469	1035	1054	CAGTTTCACAAAGCCCTTGC	51	38188	38207	4551
472470	1036	1055	CCAGTTTCACAAAGCCCTTG	55	38189	38208	4552
472471	1038	1057	GGCCAGTTTCACAAAGCCCT	37	38191	38210	4553
472472	1039	1058	GGGCCAGTTTCACAAAGCCC	0	38192	38211	4554
472473	1041	1060	CAGGGCCAGTTTCACAAAGC	34	38194	38213	4555
472474	1042	1061	GCAGGGCCAGTTTCACAAAG	63	38195	38214	4556
472475	1089	1108	TTCATTCTCTCCAAAGGAGT	66	39136	39155	4557
472476	1090	1109	CTTCATTCTCTCCAAAGGAG	75	39137	39156	4558
472477	1092	1111	CACTTCATTCTCTCCAAAGG	78	39139	39158	4559
472478	1093	1112	ACACTTCATTCTCTCCAAAG	84	39140	39159	4560
472479	1094	1113	TACACTTCATTCTCTCCAAA	62	39141	39160	4561
472480	1096	1115	TGTACACTTCATTCTCTCCA	95	39143	39162	4562
472481	1097	1116	TTGTACACTTCATTCTCTCC	89	39144	39163	4563
472482	1099	1118	GCTTGTACACTTCATTCTCT	91	39146	39165	4564
472483	1100	1119	TGCTTGTACACTTCATTCTC	75	39147	39166	4565
472484	1102	1121	CCTGCTTGTACACTTCATT	90	39149	39168	4566
472485	1103	1122	ACCTGCTTGTACACTTCATT	86	39150	39169	4567
472486	1104	1123	CACCTGCTTGTACACTTCAT	95	39151	39170	4568

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO:1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
472487	1106	1125	ATCACCTGCTTGTACACTTC	90	39153	39172	4569
472488	1107	1126	GATCACCTGCTTGTACACTT	86	39154	39173	4570
472489	1109	1128	AAGATCACCTGCTTGTACAC	69	39156	39175	4571
472490	1110	1129	GAAGATCACCTGCTTGTACA	63	39157	39176	4572
472491	1112	1131	TCGAAGATCACCTGCTTGT	72	39159	39178	4573
472492	1113	1132	CTCGAAGATCACCTGCTTGT	51	39160	39179	4574
472493	1115	1134	TCCTCGAAGATCACCTGCTT	71	39162	39181	4575
472494	1116	1135	CTCTCGAAGATCACCTGCT	70	39163	39182	4576
472495	1118	1137	CCCTCCTCGAAGATCACCTG	69	39165	39184	4577
472496	1119	1138	GCCCTCCTCGAAGATCACCT	87	39166	39185	4578
472497	1121	1140	GAGCCCTCCTCGAAGATCAC	54	39168	39187	4579
472498	1122	1141	GGAGCCCTCCTCGAAGATCA	77	39169	39188	4580
472499	1124	1143	CAGGAGCCCTCCTCGAAGAT	65	39171	39190	4581
472500	1125	1144	CCAGGAGCCCTCCTCGAAGA	72	39172	39191	4582
472501	1127	1146	CCCCAGGAGCCCTCCTCGAA	60	39174	39193	4583
472502	1128	1147	GCCCCAGGAGCCCTCCTCGA	48	39175	39194	4584
472503	1130	1149	CGGCCCCAGGAGCCCTCCTC	21	39177	39196	4585
472504	1131	1150	TCGGCCCCAGGAGCCCTCCT	26	39178	39197	4586
472505	1132	1151	ATCGGCCCCAGGAGCCCTCC	1	39179	39198	4587
472506	1134	1153	CCATCGGCCCCAGGAGCCCT	70	39181	39200	4588
472507	1135	1154	CCCATCGGCCCCAGGAGCCC	74	39182	39201	4589
472508	1137	1156	GACCCATCGGCCCCAGGAGC	44	39184	39203	4590
472509	1138	1157	GGACCCATCGGCCCCAGGAG	45	39185	39204	4591
472510	1158	1177	GTATTTCTGGAACCTTCTTCT	71	39205	39224	4592
472511	1159	1178	TGTATTTCTGGAACCTTCTTC	63	39206	39225	4593
472512	1161	1180	AATGTATTTCTGGAACCTTCT	60	39208	39227	4594
472513	1162	1181	CAATGTATTTCTGGAACCTTC	36	39209	39228	4595
472514	1164	1183	ACCAATGTATTTCTGGAACCT	72	39211	39230	4596
472515	1165	1184	AACCAATGTATTTCTGGAAC	68	39212	39231	4597
472516	1166	1185	AAACCAATGTATTTCTGGAA	50	39213	39232	4598
472517	1167	1186	GAAACCAATGTATTTCTGGA	65	39214	39233	4599
472518	1169	1188	GCGAAACCAATGTATTTCTG	76	39216	39235	4600
472519	1170	1189	GGCGAAACCAATGTATTTCT	75	39217	39236	4601
472520	1209	1228	GTCGGAGGAGAAGAGGCCTC	43	39256	39275	4602
472444	998	1017	GCATTCTTGCCAGGCATGGA	89	38151	38170	4526
413433	n/a	n/a	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	87	32431	32450	425

Tabla 65

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO:1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
472588	1558	1577	TTCTTAAAAAAGACCTAACA	22	41529	41548	4603
472589	1560	1579	CCTTCTTAAAAAAGACCTAA	70	41531	41550	4604
472590	1561	1580	TCCTTCTTAAAAAAGACCTA	65	41532	41551	4605
472591	1562	1581	TTCCTTCTTAAAAAAGACCT	58	41533	41552	4606
472592	1564	1583	TTTTCTTCTTAAAAAAGAC	14	41535	41554	4607
472593	1565	1584	TTTTCTTCTTAAAAAAGA	9	41536	41555	4608
472594	1566	1585	CTTTTCTTCTTAAAAAAG	15	41537	41556	4609
472595	1568	1587	GACTTTTCTTCTTAAAAA	36	41539	41558	4610
472596	1569	1588	TGACTTTTCTTCTTAAAAA	36	41540	41559	4611
472597	1570	1589	CTGACTTTTCTTCTTAAAA	75	41541	41560	4612
472598	1571	1590	ACTGACTTTTCTTCTTAA	77	41542	41561	4613
472599	1615	1634	CACCACCTAGAACAGGGCAA	70	41586	41605	4614
472600	1617	1636	GCCACCACCTAGAACAGGGC	44	41588	41607	4615
472601	1618	1637	AGCCACCACCTAGAACAGGG	70	41589	41608	4616

(continuación)

	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO:1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
5	472602	1619	1638	TAGCCACCACCTAGAACAGG	46	41590	41609	4617
	472603	1621	1640	TTTAGCCACCACCTAGAACA	51	41592	41611	4618
	472604	1622	1641	ATTTAGCCACCACCTAGAAC	40	41593	41612	4619
10	472605	1623	1642	GATTTAGCCACCACCTAGAA	63	41594	41613	4620
	472606	1624	1643	AGATTTAGCCACCACCTAGA	54	41595	41614	4621
	472607	1626	1645	CCAGATTTAGCCACCACCTA	74	41597	41616	4622
	472608	1627	1646	CCCAGATTTAGCCACCACCT	88	41598	41617	4623
	472609	1628	1647	GCCCAGATTTAGCCACCACC	78	41599	41618	4624
15	472610	1629	1648	GGCCCAGATTTAGCCACCAC	83	41600	41619	4625
	472611	1631	1650	TAGGCCAGATTTAGCCACC	51	41602	41621	4626
	472612	1632	1651	TTAGGCCAGATTTAGCCAC	14	41603	41622	4627
	472613	1633	1652	ATTAGGCCAGATTTAGCCA	45	41604	41623	4628
	472614	1634	1653	GATTAGGCCAGATTTAGCC	44	41605	41624	4629
20	472615	1636	1655	CAGATTAGGCCAGATTTAG	16	41607	41626	4630
	472616	1637	1656	CCAGATTAGGCCAGATTTA	40	41608	41627	4631
	472617	1638	1657	CCCAGATTAGGCCAGATTT	40	41609	41628	4632
	472618	1639	1658	ACCCAGATTAGGCCAGATT	50	41610	41629	4633
	472619	1641	1660	CCACCCAGATTAGGCCAGA	71	41612	41631	4634
25	472620	1642	1661	GCCACCCAGATTAGGCCAG	73	41613	41632	4635
	472621	1643	1662	AGCCACCCAGATTAGGCCA	65	41614	41633	4636
	472622	1644	1663	GAGCCACCCAGATTAGGCC	26	41615	41634	4637
	472623	1646	1665	CTGAGCCACCCAGATTAGG	23	41617	41636	4638
	472624	1647	1666	GCTGAGCCACCCAGATTAG	24	41618	41637	4639
30	472625	1648	1667	AGCTGAGCCACCCAGATTAG	2	41619	41638	4640
	472626	1649	1668	TAGCTGAGCCACCCAGATTA	31	41620	41639	4641
	472627	1651	1670	GTTAGCTGAGCCACCCAGAT	48	41622	41641	4642
	472628	1652	1671	GGTTAGCTGAGCCACCCAGA	57	41623	41642	4643
	472629	1654	1673	GAGGTTAGCTGAGCCACCCA	66	41625	41644	4644
35	472630	1655	1674	AGAGGTTAGCTGAGCCACCC	51	41626	41645	4645
	472631	1677	1696	GTCACTTCAGGAAGGGAAGA	54	41648	41667	4646
	472632	1678	1697	TGTCACTTCAGGAAGGGAAG	58	41649	41668	4647
	472633	1749	1768	AAAAGTGAATCATCTAACTG	23	41720	41739	4648
40	472634	1750	1769	AAAAGTGAATCATCTAACT	0	41721	41740	4649
	472635	1751	1770	CAAAAAGTGAATCATCTAAC	2	41722	41741	4650
	472636	1752	1771	GCAAAAAGTGAATCATCTAA	55	41723	41742	4651
	472637	1754	1773	GGGCAAAAAGTGAATCATCT	79	41725	41744	4652
	472638	1790	1809	CTTGTATGAGAAGTGGCTTT	58	41761	41780	4653
45	472639	1791	1810	GCTTGTATGAGAAGTGGCTT	49	41762	41781	4654
	472640	1793	1812	GGGCTTGTATGAGAAGTGGC	67	41764	41783	4655
	472641	1838	1857	CCTGCAGTTTCAGGACTAGA	64	41809	41828	4656
	472642	1839	1858	TCCTGCAGTTTCAGGACTAG	50	41810	41829	4657
50	472643	1841	1860	GGTCCTGCAGTTTCAGGACT	11	41812	41831	4658
	472644	1842	1861	TGGTCCTGCAGTTTCAGGAC	20	41813	41832	4659
	472645	1843	1862	CTGGTCCTGCAGTTTCAGGA	41	41814	41833	4660
	472646	1845	1864	AACTGGTCCTGCAGTTTCAG	50	41816	41835	4661
	472647	1846	1865	AAACTGGTCCTGCAGTTTCA	56	41817	41836	4662
55	472648	1848	1867	AGAAACTGGTCCTGCAGTTT	40	41819	41838	4663
	472649	1849	1868	GAGAAACTGGTCCTGCAGTT	24	41820	41839	4664
	472650	1850	1869	AGAGAAACTGGTCCTGCAGT	29	41821	41840	4665
	472651	1851	1870	CAGAGAAACTGGTCCTGCAG	35	41822	41841	4666
	472652	1853	1872	GGCAGAGAAACTGGTCCTGC	84	41824	41843	4667
60	472653	1854	1873	TGGCAGAGAAACTGGTCCTG	71	41825	41844	4668
	472654	1855	1874	TTGGCAGAGAAACTGGTCCT	63	41826	41845	4669
	472655	1856	1875	CTTGGCAGAGAAACTGGTCC	62	41827	41846	4670
	472656	1858	1877	CCCTTGGCAGAGAAACTGGT	49	41829	41848	4671
	472657	1859	1878	CCCCTTGGCAGAGAAACTGG	66	41830	41849	4672
65	472658	1861	1880	CTCCCCCTTGGCAGAGAAACT	58	41832	41851	4673

(continuación)

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO:1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
472659	1862	1881	CCTCCCCTTGGCAGAGAAAC	54	41833	41852	4674
472660	1863	1882	TCCTCCCCTTGGCAGAGAAA	49	41834	41853	4675
472661	1865	1884	ACTCCTCCCCTTGGCAGAGA	47	41836	41855	4676
472662	1866	1885	AACTCCTCCCCTTGGCAGAG	39	41837	41856	4677
472663	1867	1886	CAACTCCTCCCCTTGGCAGA	0	41838	41857	4678
472664	1869	1888	TCCAACCTCCCCTTGGCA	29	41840	41859	4679
413433	n/a	n/a	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	85	32431	32450	425

Tabla 66

Inhibición de ARNm de DGAT2 por gapmers 5-10-5 MOE dirigidos a las SEQ ID NO: 1 y 2

ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO:1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
472445	1000	1019	CTGCATTCTTGCCAGGCATG	53	38153	38172	4527
472446	1001	1020	ACTGCATTCTTGCCAGGCAT	60	38154	38173	4528
472447	1003	1022	TGACTGCATTCTTGCCAGGC	52	38156	38175	4529
472448	1004	1023	GTGACTGCATTCTTGCCAGG	60	38157	38176	4530
472449	1006	1025	GGGTGACTGCATTCTTGCCA	0	38159	38178	4531
472450	1007	1026	AGGGTGACTGCATTCTTGCC	62	38160	38179	4532
472451	1008	1027	CAGGGTGACTGCATTCTTGC	43	38161	38180	4533
472452	1010	1029	CGCAGGGTGACTGCATTCTT	25	38163	38182	4534
472453	1011	1030	CCGCAGGGTGACTGCATTCT	45	38164	38183	4535
472454	1013	1032	TTCCGCAGGGTGACTGCATT	16	38166	38185	4536
472455	1014	1033	GTTCCGCAGGGTGACTGCAT	29	38167	38186	4537
472456	1015	1034	GGTTCCGCAGGGTGACTGCA	62	38168	38187	4538
472457	1017	1036	GCGGTTCCGCAGGGTGACTG	33	38170	38189	4539
472458	1018	1037	TGCGGTTCCGCAGGGTGACT	57	38171	38190	4540
472459	1020	1039	CTTGCGGTTCCGCAGGGTGA	39	38173	38192	4541
472460	1021	1040	CCTTGCGGTTCCGCAGGGTG	25	38174	38193	4542
472461	1023	1042	GCCCTTGCGGTTCCGCAGGG	9	38176	38195	4543
472462	1024	1043	AGCCCTTGCGGTTCCGCAGG	32	38177	38196	4544
472463	1026	1045	AAAGCCCTTGCGGTTCCGCA	46	38179	38198	4545
472464	1027	1046	CAAAGCCCTTGCGGTTCCGC	48	38180	38199	4546
472465	1029	1048	CACAAAGCCCTTGCGGTTCC	8	38182	38201	4547
472466	1030	1049	TCACAAAGCCCTTGCGGTTT	0	38183	38202	4548
472467	1032	1051	TTTCACAAAGCCCTTGCGGT	0	38185	38204	4549
472468	1033	1052	GTTTCACAAAGCCCTTGCGG	18	38186	38205	4550
472469	1035	1054	CAGTTTCACAAAGCCCTTGC	0	38188	38207	4551
472470	1036	1055	CCAGTTTCACAAAGCCCTTG	23	38189	38208	4552
472471	1038	1057	GGCCAGTTTCACAAAGCCCT	2	38191	38210	4553
472472	1039	1058	GGGCCAGTTTCACAAAGCCC	0	38192	38211	4554
472473	1041	1060	CAGGGCCAGTTTCACAAAGC	0	38194	38213	4555
472474	1042	1061	GCAGGGCCAGTTTCACAAAG	10	38195	38214	4556
472475	1089	1108	TTCATTCTCTCCAAAGGAGT	47	39136	39155	4557
472476	1090	1109	CTTCATTCTCTCCAAAGGAG	65	39137	39156	4558
472477	1092	1111	CACCTCATTCTCTCCAAAGG	51	39139	39158	4559
472478	1093	1112	ACACTTCATTCTCTCCAAAG	68	39140	39159	4560
472479	1094	1113	TACACTTCATTCTCTCCAAA	41	39141	39160	4561
472480	1096	1115	TGTACACTTCATTCTCTCCA	85	39143	39162	4562
472481	1097	1116	TTGTACACTTCATTCTCTCC	72	39144	39163	4563
472482	1099	1118	GCTTGTACACTTCATTCTCT	80	39146	39165	4564
472483	1100	1119	TGCTTGTACACTTCATTCTC	64	39147	39166	4565
472484	1102	1121	CCTGCTTGTACACTTCATT	75	39149	39168	4566
472485	1103	1122	ACCTGCTTGTACACTTCATT	67	39150	39169	4567
472486	1104	1123	CACCTGCTTGTACACTTCAT	88	39151	39170	4568

(continuación)

(continuación)								
	ISIS Nº	Sitio de inicio SEQ ID NO: 1	Sitio de parada SEQ ID NO:1	Secuencia	% de inhibición	Sitio de inicio SEQ ID NO: 2	Sitio de parada SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO
5	472487	1106	1125	ATCACCTGCTTGTACACTTC	59	39153	39172	4569
	472488	1107	1126	GATCACCTGCTTGTACACTT	70	39154	39173	4570
	472489	1109	1128	AAGATCACCTGCTTGTACAC	28	39156	39175	4571
10	472490	1110	1129	GAAGATCACCTGCTTGTACA	53	39157	39176	4572
	472491	1112	1131	TCGAAGATCACCTGCTTGTA	52	39159	39178	4573
	472492	1113	1132	CTCGAAGATCACCTGCTTGT	49	39160	39179	4574
	472493	1115	1134	TCCTCGAAGATCACCTGCTT	46	39162	39181	4575
	472494	1116	1135	CTCCTCGAAGATCACCTGCT	55	39163	39182	4576
	472495	1118	1137	CCCTCCTCGAAGATCACCTG	54	39165	39184	4577
15	472496	1119	1138	GCCCTCCTCGAAGATCACCT	74	39166	39185	4578
	472497	1121	1140	GAGCCCTCCTCGAAGATCAC	54	39168	39187	4579
	472498	1122	1141	GGAGCCCTCCTCGAAGATCA	68	39169	39188	4580
	472499	1124	1143	CAGGAGCCCTCCTCGAAGAT	37	39171	39190	4581
	472500	1125	1144	CCAGGAGCCCTCCTCGAAGA	41	39172	39191	4582
	472501	1127	1146	CCCCAGGAGCCCTCCTCGAA	34	39174	39193	4583
20	472502	1128	1147	GCCCCAGGAGCCCTCCTCGA	17	39175	39194	4584
	472503	1130	1149	CGGCCCCAGGAGCCCTCCTC	0	39177	39196	4585
	472504	1131	1150	TCGGCCCCAGGAGCCCTCCT	16	39178	39197	4586
25	472505	1132	1151	ATCGGCCCCAGGAGCCCTCC	0	39179	39198	4587
	472506	1134	1153	CCATCGGCCCCAGGAGCCCT	64	39181	39200	4588
	472507	1135	1154	CCCATCGGCCCCAGGAGCCC	55	39182	39201	4589
	472508	1137	1156	GACCCATCGGCCCCAGGAGC	34	39184	39203	4590
	472509	1138	1157	GGACCCATCGGCCCCAGGAG	50	39185	39204	4591
	472510	1158	1177	GTATTTCTGGAACCTTCTTCT	64	39205	39224	4592
30	472511	1159	1178	TGTATTTCTGGAACCTTCTTC	49	39206	39225	4593
	472512	1161	1180	AATGTATTTCTGGAACCTTCT	40	39208	39227	4594
	472513	1162	1181	CAATGTATTTCTGGAACCTTC	4	39209	39228	4595
35	472514	1164	1183	ACCAATGTATTTCTGGAACCT	41	39211	39230	4596
	472515	1165	1184	AACCAATGTATTTCTGGAAC	41	39212	39231	4597
	472516	1166	1185	AAACCAATGTATTTCTGGAA	34	39213	39232	4598
	472517	1167	1186	GAAACCAATGTATTTCTGGA	51	39214	39233	4599
	472518	1169	1188	GCGAAACCAATGTATTTCTG	54	39216	39235	4600
	472519	1170	1189	GGCGAAACCAATGTATTTCT	59	39217	39236	4601
40	472520	1209	1228	GTCGGAGGAGAAGAGGCCTC	17	39256	39275	4602
	472444	998	1017	GCATTCTTGCCAGGCATGGA	77	38151	38170	4526
	413433	n/a	n/a	GCCTGGACAAGTCCTGCCCA	76	32431	32450	425

45 Ejemplo 6: Inhibición antisentido dependiente de la dosis de DGAT2 humana en células HepG2 por gapmers MOE

Se seleccionaron los gapmers de los estudios descritos en los Ejemplos anteriores que mostraban una inhibición in vitro significativa del ARNm de DGAT2 y se probaron a varias dosis en células HepG2. Los oligonucleótidos antisentido se probaron en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los oligonucleótidos divulgados anteriormente, ISIS 21316, ISIS 217317, ISIS 217328, ISIS 369185, ISIS 366714, ISIS 366730, ISIS 366746 e ISIS 369241 de la solicitud publicada anterior, WO 2005/019418, se incluyeron en el ensayo. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran a continuación. Las células se sembraron en placas a una densidad de 10.000 células por pocillo y se transfectaron usando el reactivo Lipofectin con concentraciones de oligonucleótido antisentido de 6,25 nM, 12,5 nM, 25,0 nM, 50 nM, 100 nM o 200,0 nM, como se especifica en las tablas siguientes. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2367 para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. '0' indica que no se inhibieron los niveles de ARNm. 'n.d.' indica que no se registraron los niveles de inhibición.

También se presenta la concentración inhibidora media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de DGAT2 se redujeron significativamente de manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido. Los resultados también demuestran que varios oligonucleótidos recién diseñados tenían

una mayor eficacia que los oligonucleótidos divulgados con anterioridad.

Tabla 67

ISIS Nº	6.25 nM	12,5 nM	25.0 nM	50.0 nM	100.0 nM	200.0 nM	IC ₅₀ (nM)
217316	7	7	27	47	68	63	55
217317	3	12	32	50	75	84	44
369185	17	12	34	63	78	81	42
381726	4	30	44	56	76	83	37
411874	15	31	27	54	66	66	40
411899	5	22	31	57	74	87	39
411901	0	6	24	46	66	65	58
411905	6	30	29	58	73	76	34
411912	8	24	31	56	79	89	35
411941	11	22	30	59	77	82	35

Tabla 68

ISIS Nº	6.25 nM	12,5 nM	25.0 nM	50.0 nM	100.0 nM	200.0 nM	IC ₅₀ (nM)
366714	7	8	42	67	79	82	33
366730	0	18	33	72	84	91	43
411944	2	14	46	65	82	93	30
411945	14	21	51	68	86	n.d.	24
411950	6	5	28	66	84	n.d.	29
413176	7	16	24	58	78	88	38
413192	0	6	30	62	80	80	57
413200	2	18	20	60	78	77	36
413213	9	12	34	55	84	90	45
413226	3	22	13	36	72	87	41

Tabla 69

ISIS Nº	6.25 nM	12,5 nM	25.0 nM	50.0 nM	100.0 nM	200.0 nM	IC ₅₀ (nM)
366746	5	7	21	32	62	77	66
369241	0	4	10	35	56	63	106
413198	10	16	24	53	72	73	51
413214	1	17	43	61	81	77	34
413232	8	23	33	60	78	82	35
413236	0	12	3	52	71	72	47
413253	6	7	27	59	72	75	64
413258	0	12	27	46	78	77	62
413266	0	0	21	48	76	75	52
413284	4	0	22	45	57	65	78

Tabla 70

ISIS Nº	6.25 nM	12,5 nM	25.0 nM	50.0 nM	100.0 nM	200.0 nM	IC ₅₀ (nM)
217328	4	15	31	50	64	72	62
413243	0	10	28	50	69	77	66
413351	4	16	16	39	56	69	51
413356	16	12	23	51	63	69	34
413364	0	0	21	41	58	53	52
413399	0	3	23	35	60	58	78
413413	1	0	30	50	71	77	64
413422	0	0	8	41	63	70	62
413433	5	5	20	55	77	82	47
413441	2	5	26	50	70	79	106
413446	0	0	10	41	63	78	35

Tabla 71

ISIS Nº	6.25 nM	12,5 nM	25.0 nM	50.0 nM	100.0 nM	200.0 nM	IC ₅₀ (nM)
217317	0	0	11	34	64	84	77
366730	0	15	33	61	87	91	45
381726	1	11	31	51	71	83	48
411899	6	0	25	39	70	89	55

(continuación)

ISIS N°	6.25 nM	12,5 nM	25.0 nM	50.0 nM	100.0 nM	200.0 nM	IC ₅₀ (nM)
411912	0	0	13	58	77	87	40
411944	7	21	32	67	76	87	42
413176	0	12	20	54	89	88	46
413232	16	10	30	60	79	90	31
413433	15	17	37	71	84	87	24
413446	0	0	44	73	77	86	47

Ejemplo 7: Inhibición antisentido dependiente de la dosis de DGAT2 humana en células HepG2 por Gapmers MOE

Se seleccionaron los gapmers de los estudios descritos en los Ejemplos anteriores que mostraban una inhibición in vitro significativa del ARNm de DGAT2 y se probaron a varias dosis en células HepG2. Los oligonucleótidos antisentido se probaron en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. En el ensayo se incluyeron oligonucleótidos divulgados anteriormente de la solicitud publicada anterior, WO 2005/019418. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran a continuación.

Estudio 1

Las células se sembraron en placas a una densidad de 10.000 células por pocillo y se transfectaron usando el reactivo Lipofectin con concentraciones de 18,75 nM, 37,5 nM, 75,0 nM o 150,0 nM de oligonucleótido antisentido, como se especifica en las Tablas siguientes. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. '0' indica que no se inhibieron los niveles de ARNm.

También se presenta la concentración inhibidora media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de DGAT2 se redujeron significativamente de manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 72

ISIS N°	Motivo	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM	IC ₅₀ (nM)
217328	5-10-5	27	44	62	73	47
366730	5-10-5	27	36	61	77	48
411944	5-10-5	19	38	48	69	67
411945	5-10-5	14	26	45	61	93
413253	5-10-5	24	34	50	68	73
413433	5-10-5	28	39	56	68	58
423440	5-10-5	18	39	53	70	67
423441	5-10-5	23	36	54	66	63
423444	5-10-5	15	32	53	69	71
423447	5-10-5	24	36	55	71	60
423463	5-10-5	23	39	59	73	56
423489	3-14-3	21	32	55	73	60
423490	3-14-3	27	32	51	60	76
423498	3-14-3	19	38	56	77	59
423499	5-10-5	23	37	59	77	53
423523	3-14-3	25	41	60	73	56
423524	3-14-3	24	37	62	75	54
423601	2-13-5	28	38	58	75	51

Tabla 73

ISIS N°	Motivo	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM	IC ₅₀ (nM)
217317	5-10-5	4	23	39	61	104
217328	5-10-5	20	33	54	67	73
411899	5-10-5	11	34	51	66	74
413214	5-10-5	8	32	52	68	73
413232	5-10-5	17	26	50	70	71
423452	5-10-5	12	26	45	65	88

(continuación)

ISIS N°	Motivo	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM	IC ₅₀ (nM)
423453	5-10-5	15	33	46	67	76
423458	5-10-5	14	31	49	70	74
423459	5-10-5	17	29	61	73	64
423464	5-10-5	19	33	52	64	74
423507	3-14-3	15	32	52	68	73
423508	3-14-3	14	37	48	69	73
423526	3-14-3	13	23	41	58	109
423527	3-14-3	13	28	51	58	102
423565	2-13-5	17	27	48	69	80
423567	2-13-5	0	29	53	74	79
423585	2-13-5	12	25	42	64	94
423595	2-13-5	12	26	47	69	81
423606	2-13-5	13	27	55	71	68

Los mismos gapmers también se probaron a varias dosis en células HepG2 usando electroporación. Las células se sembraron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo y se transfectaron mediante electroporación con concentraciones de oligonucleótido antisentido de 2,5 μ M, 5,0 μ M, 10,0 μ M o 20,0 μ M, como se especifica en las tablas siguientes. Después de un periodo de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. '0' indica que no se inhibieron los niveles de ARNm.

También se presenta la concentración inhibidora media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de DGAT2 se redujeron significativamente de manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 74

ISIS N°	Motivo	2.5 μ M	5.0 μ M	10.0 μ M	20.0 μ M	IC ₅₀ (μ M)
217328	5-10-5	55	70	85	94	2
366730	5-10-5	38	51	78	89	5
411944	5-10-5	30	32	48	73	10
411945	5-10-5	31	26	48	69	11
413253	5-10-5	39	51	77	84	4
413433	5-10-5	72	81	82	85	<2.5
423440	5-10-5	30	54	65	91	5
423441	5-10-5	41	47	60	90	6
423444	5-10-5	19	46	70	81	6
423447	5-10-5	25	49	76	79	5
423463	5-10-5	59	79	85	86	2
423489	3-14-3	33	56	72	92	5
423490	3-14-3	17	25	53	82	9
423498	3-14-3	30	41	59	88	7
423499	5-10-5	27	26	63	78	10
423523	3-14-3	45	48	81	89	5
423524	3-14-3	35	59	84	92	4
423601	2-13-5	44	55	87	90	4

Tabla 75

ISIS N°	Motivo	2.5 μ M	5.0 μ M	10.0 μ M	20.0 μ M	IC ₅₀ (μ M)
217317	5-10-5	16	33	63	65	7
217328	5-10-5	32	56	79	91	4
411899	5-10-5	28	38	74	87	5
413214	5-10-5	37	46	65	91	6
413232	5-10-5	18	20	43	78	11
423452	5-10-5	14	47	73	85	6
423453	5-10-5	52	70	83	93	2
423458	5-10-5	28	31	65	87	8
423459	5-10-5	24	33	57	88	8

(continuación)

ISIS N°	Motivo	2.5 μ M	5.0 μ M	10.0 μ M	20.0 μ M	IC ₅₀ (μ M)
423464	5-10-5	68	81	86	88	1
423507	3-14-3	29	42	71	89	5
423508	3-14-3	16	38	53	83	7
423526	3-14-3	48	73	81	90	3
423527	3-14-3	27	51	68	85	6
423565	2-13-5	13	35	66	84	7
423567	2-13-5	27	42	61	91	7
423585	2-13-5	24	28	67	91	7
423595	2-13-5	12	25	50	78	10
423606	2-13-5	42	59	74	85	3

Estudio 2

Las células se sembraron en placas a una densidad de 35.000 células por pocillo y se transfectaron usando electroporación con concentraciones de 0,22 μ M, 0,67 μ M, 2,0 μ M, 6,0 μ M o 18,0 μ M de oligonucleótido antisentido, como se especifica en las Tablas siguientes. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2977_MGB (secuencia directa ACTGGGCGGGCTTCATATT, designada en la presente como SEQ ID NO: 10; secuencia inversa CCCGGAGTAGGCGGCTAT, designada en la presente como SEQ ID NO: 11; secuencia de sonda AGCCATGAAGACCC, designada en la presente como SEQ ID NO: 12) para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. '0' indica que no se inhibieron los niveles de ARNm.

También se presenta la concentración inhibidora media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de DGAT2 se redujeron significativamente de manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 76

ISIS N°	Motivo	0.22 μ M	0.67 μ M	2.0 μ M	6.0 μ M	18.0 μ M	IC ₅₀ (μ M)
217328	5-10-5	0	17	52	83	96	2.1
366730	5-10-5	0	0	27	72	93	3.9
413433	5-10-5	0	10	58	84	93	2.2
423453	5-10-5	14	21	53	86	94	1.9
423459	5-10-5	0	18	36	68	92	3.0
423463	5-10-5	16	15	50	76	80	2.7
423464	5-10-5	0	29	56	86	92	1.6
423489	3-14-3	0	0	37	63	91	3.8
423498	3-14-3	0	0	21	56	82	5.3
423499	3-14-3	0	6	26	62	88	4.1
423523	3-14-3	0	0	34	69	95	4.2
423524	3-14-3	0	6	15	62	90	4.4
423526	3-14-3	5	7	45	87	94	2.6
423601	2-13-5	0	0	31	65	89	4.3
423606	2-13-5	58	19	43	72	94	2.6

Estudio 3

Las células se sembraron en placas a una densidad de 10.000 células por pocillo y se transfectaron usando el reactivo Lipofectin con concentraciones de 12,5 nM, 25,0 nM, 50,0 nM, 100,0 nM o 200,0 nM de oligonucleótido antisentido, como se especifica en las Tablas siguientes. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. '0' indica que no se inhibieron los niveles de ARNm.

También se presenta la concentración inhibidora media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de DGAT2 se redujeron significativamente de manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 77

ISIS N°	Motivo	0.22 μ M	0.67 μ M	2.0 μ M	6.0 μ M	18.0 μ M	IC ₅₀ (μ M)
217328	5-10-5	25	31	58	71	85	38
366730	5-10-5	21	34	53	74	90	44
413433	5-10-5	23	40	63	75	86	37
423453	5-10-5	0	2	33	61	72	90
423459	5-10-5	16	22	44	65	79	64
423463	5-10-5	6	24	46	63	82	62
423464	5-10-5	20	28	45	64	79	60
423489	3-14-3	15	28	57	75	84	42
423498	3-14-3	8	21	52	71	85	49
423499	3-14-3	13	23	43	65	84	62
423523	3-14-3	25	38	58	72	86	38
423524	3-14-3	16	32	56	66	83	52
423526	3-14-3	28	33	51	54	68	71
423601	2-13-5	13	30	54	71	84	49
423606	2-13-5	12	36	52	69	80	47

Estudio 4

Las células se sembraron en placas a una densidad de 10.000 células por pocillo y se transfectaron usando el reactivo Lipofectin con concentraciones de 12,5 nM, 25,0 nM, 50,0 nM, 100,0 nM o 200,0 nM de oligonucleótido antisentido, como se especifica en las Tablas siguientes. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. '0' indica que no se inhibieron los niveles de ARNm.

También se presenta la concentración inhibidora media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de DGAT2 se redujeron significativamente de manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 78

ISIS N°	Motivo	0.22 μ M	0.67 μ M	2.0 μ M	6.0 μ M	18.0 μ M	IC ₅₀ (μ M)
217328	5-10-5	42	54	60	88	95	2
366730	5-10-5	26	44	61	85	95	3
413433	5-10-5	55	69	76	83	87	<1.25
423453	5-10-5	40	62	78	91	95	2
423459	5-10-5	19	25	47	79	92	5
423463	5-10-5	51	52	83	86	90	<1.25
423464	5-10-5	42	67	82	90	89	2
423489	3-14-3	8	19	40	77	96	5
423498	3-14-3	5	1	20	51	89	9
423499	3-14-3	23	24	35	71	95	5
423523	3-14-3	19	42	67	87	93	3
423524	3-14-3	38	53	71	90	95	2
423526	3-14-3	33	59	78	91	93	2
423601	2-13-5	22	45	72	88	93	3
423606	2-13-5	30	46	64	83	86	3

Estudio 5

Las células se sembraron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo y se transfectaron mediante electroporación con concentraciones de 12,5 μ M, 25,0 μ M, 50,0 μ M, 100,0 μ M o 200,0 μ M de oligonucleótido antisentido, como se especifica en las Tablas siguientes. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB (secuencia directa AACTGGCCCTGCGTCATG, designada en la presente como SEQ ID NO: 7; secuencia inversa CTTGTACACTTCATTCTCTCCAAAGG; designada en la presente como SEQ ID NO: 8; secuencia de sonda CTGACCTGGTTCCTCC, designada en la presente como SEQ ID NO: 9) para medir los niveles de ARNm. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas.

'0' indica que no se inhibieron los niveles de ARNm.

También se presenta la concentración inhibidora media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de DGAT2 se redujeron significativamente de manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 79

ISIS N°	Motivo	12.5 µM	25 µM	50 µM	100 µM	200 µM	IC ₅₀ (µM)
217316	5-10-5	0	0	17	43	76	10.9
217318	5-10-5	0	0	10	48	45	18.4
217328	5-10-5	12	22	40	69	82	6.0
217376	5-10-5	0	0	51	50	70	9.8
381728	5-10-5	0	3	17	37	58	15.8
411896	5-10-5	5	16	52	73	87	5.5
411899	5-10-5	0	0	15	42	54	15.7
411900	5-10-5	0	0	18	38	76	11.5
411950	5-10-5	5	13	21	49	70	10.7
411951	5-10-5	0	10	31	52	76	8.9
413433	5-10-5	0	37	58	75	82	5.6
423453	5-10-5	16	21	41	73	86	5.5
423463	5-10-5	26	33	62	81	85	3.5
423464	5-10-5	21	43	58	82	84	3.4
423606	2-13-5	30	43	53	76	80	3.6

Estudio 6

Las células se sembraron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo y se transfectaron usando electroporación con concentraciones de oligonucleótido antisentido de 0,625 µM, 1,25 µM, 2,5 µM, 5,0 µM, 10 µM o 20 µM, como se especifica en las tablas siguientes. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. '0' indica que no se inhibieron los niveles de ARNm.

También se presenta la concentración inhibidora media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de DGAT2 se redujeron significativamente de manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 80

ISIS N°	Motivo	0.625 µM	1.25 µM	2.5 µM	5.0 µM	10.0 µM	20.0 µM	IC ₅₀ (µM)
217317	5-10-5	11	18	39	59	79	94	3.5
217328	5-10-5	13	45	58	87	84	95	1.9
217376	5-10-5	10	9	4	28	12	11	>20
217376	5-10-5	18	15	12	23	9	0	>20
366730	5-10-5	14	23	55	74	86	97	2.6
411897	5-10-5	30	28	28	57	73	94	3.3
411901	5-10-5	19	22	30	58	76	93	4.0
411902	5-10-5	11	6	19	42	72	83	5.6
411947	5-10-5	14	14	10	35	66	87	7.1
411948	5-10-5	25	21	34	50	57	80	5.4
411950	5-10-5	7	24	41	56	74	83	3.9
411950	5-10-5	13	14	34	46	79	88	4.6
411951	5-10-5	28	18	22	43	83	92	5.4
411955	5-10-5	11	26	52	71	96	97	2.5
411958	5-10-5	19	17	21	60	81	92	4.7
413433	5-10-5	39	62	82	87	88	89	0.9
423463	5-10-5	15	36	76	87	92	90	1.7
423463	5-10-5	31	64	85	90	91	89	1.0
423489	3-14-3	21	17	39	73	89	98	3.2
423606	2-13-5	18	36	50	85	87	92	2.2

Ejemplo 8: inhibición antisentido dependiente de la dosis de DGAT2 humana en células HepG2 por gapmers

MOE

Se seleccionaron los gapmers de los estudios descritos en los Ejemplos anteriores que mostraban una inhibición in vitro significativa del ARNm de DGAT2 y se probaron a varias dosis en células HepG2. Los oligonucleótidos antisentido se probaron en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran a continuación. Las células se sembraron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo y se transfectaron usando electroporación con concentraciones de 0,625 μ M, 1,25 μ M, 2,50 μ M, 5,00 μ M o 10,00 μ M de oligonucleótido antisentido, como se especifica en las Tablas siguientes. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. '0' indica que no se inhibieron los niveles de ARNm.

También se presenta la concentración inhibidora media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de DGAT2 se redujeron significativamente de manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 81

ISIS N°	0.625 μ M	1.25 μ M	2.50 μ M	5.00 μ M	10.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
483817	47	71	82	89	90	<0.6
483825	40	56	78	85	85	0.8
483828	45	69	75	70	76	<0.6
483832	42	59	67	78	72	0.8
483834	26	38	64	86	90	1.6
483852	47	60	69	81	85	0.7
483866	76	77	82	86	86	<0.6
483869	39	69	74	72	80	0.6
483873	46	71	78	82	87	<0.6

Tabla 82

ISIS N°	0.625 μ M	1.25 μ M	2.50 μ M	5.00 μ M	10.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
483811	29	34	58	87	87	1.7
483816	21	14	34	71	87	3.0
483831	34	37	55	81	83	1.7
483835	28	47	56	82	89	1.6
483840	4	17	49	75	81	2.9
483870	13	31	52	84	88	2.2
483889	21	0	56	81	85	2.7
483895	43	21	74	88	92	2.0
483898	46	47	81	89	86	0.8
483908	29	16	73	84	88	1.9
483910	31	39	73	79	76	1.5
483923	24	0	62	81	89	3.4
483952	63	67	86	91	89	<0.6

Tabla 83

ISIS N°	0.625 μ M	1.25 μ M	2.50 μ M	5.00 μ M	10.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
483968	39	55	76	89	88	0.9
483969	29	57	70	82	89	1.2
483970	16	48	62	71	85	1.9
483972	17	52	69	78	78	1.7
483984	53	74	85	83	78	<0.6
483986	15	37	59	71	83	2.2
483987	9	0	76	78	91	1.5
483993	42	58	69	69	78	0.8
483996	20	46	53	63	74	2.3
483997	20	61	72	82	82	1.3
484004	27	57	65	74	83	1.4
484006	22	47	65	72	86	1.7
484010	27	0	51	78	86	2.0
484017	28	51	66	79	88	1.4

Tabla 84

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	11	53	74	85	83	1.6
484012	19	36	49	76	88	2.2
484020	26	49	66	70	78	1.6
484041	12	45	51	68	80	2.4
484049	35	62	68	82	81	0.9
484094	20	37	52	62	74	2.7
484099	32	44	77	84	89	1.3
484111	22	50	65	54	80	2.0
484114	29	47	69	68	72	1.6
484118	10	42	60	74	84	2.1
484182	0	57	59	79	74	2.3

Tabla 85

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	33	46	65	81	87	1.4
484109	17	1	46	65	83	3.3
484138	9	15	17	28	53	>10
484139	14	21	60	75	90	2.3
484152	25	46	75	89	91	1.4
484175	10	15	21	35	43	>10
484183	3	15	20	34	55	>10
484203	23	35	54	70	75	2.3
484209	21	36	50	74	88	2.2
484215	42	45	59	84	91	1.2
484217	23	36	56	82	93	1.9
484231	34	0	72	79	82	1
423463	35	53	73	86	87	1.1

Tabla 86

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	37	55	72	84	88	1
423464	41	62	79	92	90	0.7
484268	34	57	73	81	84	1
484269	24	47	64	67	75	1.8
484270	29	50	65	88	91	1.3
484271	43	66	81	88	84	0.6
484273	42	62	73	79	78	0.7
484283	26	0	61	85	93	1.6
484284	27	38	54	76	81	1.9
484292	31	31	53	81	91	1.8
484293	26	36	61	78	87	1.8
484327	24	48	48	67	79	2.1
484342	21	34	48	67	88	2.4
484387	21	0	21	40	58	9.6
484396	15	13	18	24	44	>10

Tabla 87

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.5 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	30	57	80	81	86	1.1
484345	17	28	68	60	79	2.4
484354	20	28	75	60	79	2.2
484366	25	33	37	62	82	2.8
484368	16	39	57	73	89	2.1
484369	22	18	57	27	35	>10
484372	3	28	37	69	76	3.3
484376	12	0	52	64	67	3.1
484379	0	19	21	37	75	5.6
484380	0	26	34	47	71	4.7

(continuación)

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
484395	7	41	61	29	46	>10
484397	0	7	52	16	34	>10
484406	17	6	53	39	53	7.5
484408	4	0	16	24	38	>10
484409	0	6	0	41	59	9.0

Tabla 88

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	22	51	68	72	88	1.6
472316	15	45	45	82	89	2.1
472317	34	30	43	77	91	2.0
472318	22	38	52	68	85	2.2
472444	22	27	41	39	74	4.4
472447	0	18	16	18	69	9.0
472456	10	10	48	51	68	4.3
472480	7	0	41	59	87	3.0
472481	29	29	37	62	84	2.7
472482	16	29	42	67	85	2.7
472484	23	19	51	72	87	2.4
472486	28	40	59	83	90	1.7
472488	27	31	36	53	64	4.4
472496	0	0	37	51	76	3.8
484410	0	40	19	24	39	>10

Tabla 89

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	37	51	70	84	88	1.1
472548	15	30	25	54	78	3.9
472552	15	28	33	51	66	4.7
472570	29	46	56	83	90	1.6
472571	29	34	53	70	86	2
411955	0	41	46	68	85	2.2
472608	28	26	56	59	72	2.7
472610	18	0	51	70	79	2.6
472637	24	37	39	53	72	3.4
472652	18	43	55	71	81	2.1
472725	35	46	61	77	86	1.4
472733	39	34	41	63	74	2.5
472738	38	53	65	81	85	1.1
472793	0	0	51	67	75	2
472811	0	44	65	78	77	1.4

Tabla 90

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	0	47	72	84	88	2
472316	21	42	69	86	94	2
484152	20	57	79	90	93	1
484215	33	39	70	91	95	1
484217	19	18	49	89	94	2
484231	4	52	76	83	91	2
423463	33	54	79	91	91	1
423464	0	48	78	83	88	3
484268	0	3	0	13	50	>10
484270	7	36	49	80	83	2
484271	16	59	76	86	91	1
484283	10	35	56	87	92	2
484369	25	1	0	5	33	>10

Tabla 91

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	28	60	69	84	92	1
483811	0	19	53	77	85	3
483817	47	69	85	88	94	<0.6
483825	18	50	80	82	87	1
483834	16	37	72	89	87	2
483835	1	29	56	80	85	2
483866	55	79	88	83	90	<0.6
483873	27	75	87	86	91	1
483898	49	72	82	89	89	<0.6
483908	35	45	76	89	88	1
483913	0	42	76	86	89	2

Tabla 92

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	47	68	84	90	88	<0.6
423453	36	66	81	95	96	0.8
472158	56	51	75	91	96	0.6
472725	43	59	63	78	80	0.8
472738	38	58	65	77	81	1
483895	35	53	76	92	93	1.0
483923	26	46	76	88	92	1.3
483952	60	82	88	93	92	<0.6
483968	46	70	82	91	93	<0.6
483984	39	67	87	88	88	0.6
483987	40	60	75	90	95	0.9
483997	50	63	73	90	92	0.6
484099	56	75	88	93	95	<0.6

Tabla 93

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	26	53	75	86	91	1.3
495429	8	42	68	86	92	1.9
495449	19	53	74	87	86	1.4
495450	30	58	74	87	93	1.1
495470	0	36	59	82	92	2.2
495481	15	39	75	84	86	1.7
495484	19	50	73	87	87	1.5
495488	5	32	45	67	86	2.8
495489	13	36	54	81	91	2.1
495490	20	42	66	83	88	1.7
495492	5	38	64	81	90	2.1
495495	29	32	62	78	90	1.8
495496	21	44	62	79	92	1.7
495497	20	42	59	69	88	2.0
495498	21	54	68	81	90	1.5

Tabla 94

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	35	42	73	86	90	1.3
495442	6	29	43	68	80	3.0
495451	21	31	51	76	87	2.2
495453	21	34	64	80	84	1.9
495454	23	33	53	80	86	2.1
495463	4	28	53	74	85	2.6
495464	21	41	65	84	84	1.7
495466	12	35	57	76	84	2.2
495467	17	28	44	69	89	2.6
495469	17	24	53	81	83	2.4
495471	29	43	58	83	84	1.6

(continuación)

ISIS N°	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
495472	4	38	63	78	80	2.3
495482	7	32	52	76	91	2.4
495485	8	29	55	76	76	2.6
495491	25	42	64	85	92	1.6

Tabla 95

ISIS N°	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	40	48	75	86	86	1
495430	0	5	11	47	67	6.2
495441	17	17	55	77	87	2.5
495443	28	51	59	74	84	1.6
495448	13	28	32	61	79	3.4
495452	13	51	47	71	78	2.3
495462	46	47	51	76	84	1.2
495465	2	20	35	68	78	3.5
495468	22	20	46	56	84	3
495473	11	24	48	69	75	3
495479	19	29	54	76	85	2.2
495483	15	9	47	77	88	2.7
495516	49	76	89	90	93	<0.6
495562	20	55	70	88	92	1.4
495576	51	69	88	93	94	<0.6

Tabla 96

ISIS N°	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	34	51	71	86	89	1.1
495505	34	58	80	87	91	1.0
495517	19	55	78	85	91	1.3
495518	24	51	72	87	90	1.4
495519	33	46	70	86	90	1.3
495520	63	84	89	90	91	<0.6
495522	45	32	54	82	89	1.5
495523	14	46	66	86	91	1.7
495524	12	39	60	84	93	1.9
495554	35	64	75	89	90	0.9
495555	42	49	72	87	91	1
495563	35	41	66	84	91	1.4
495571	21	41	67	87	93	1.6
495575	33	43	62	82	84	1.5
495577	33	56	71	85	91	1.1

Tabla 97

ISIS N°	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	39	52	66	81	87	1.1
495570	27	50	55	78	89	1.6
495650	0	38	58	65	85	2.7
495561	24	54	71	87	92	1.3
495618	0	35	50	79	87	2.5
495540	11	35	48	74	88	2.4
495649	0	24	43	76	82	3.1
495515	22	45	69	83	91	1.6
495599	25	23	42	73	86	2.5
495620	27	54	63	85	91	1.4
495606	16	27	56	80	90	2.2
495604	31	48	77	83	90	1.2
495609	52	66	80	84	90	<0.6
495619	29	42	63	73	90	1.6
495621	0	28	31	69	84	3.3

Tabla 98

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	19	24	66	81	88	2.1
495591	7	24	43	66	82	3.0
495744	25	41	51	73	84	2.0
495685	34	58	73	84	83	1.0
495738	26	41	61	81	83	1.7
495707	33	46	61	76	72	1.5
495837	30	33	67	90	94	1.6
495752	14	30	68	86	91	1.9
495839	15	67	83	90	91	1.2
495736	28	41	65	83	85	1.6
495840	39	59	78	92	93	0.8
495753	43	48	69	87	97	1.0
495878	34	62	78	92	96	0.9
495749	21	23	52	84	89	2.2
495756	24	29	58	80	89	2.0

Tabla 99

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	28	60	70	83	84	1.1
495853	39	51	78	92	96	1
495857	41	49	67	87	91	1.1
495829	41	68	81	90	90	0.6
495818	12	38	57	77	93	2.1
495842	40	67	80	88	91	0.7
495849	37	53	66	79	82	1.1
495836	16	54	63	80	88	1.6
495875	22	58	63	80	93	1.4
495841	43	66	76	87	90	0.6
495819	13	38	54	74	90	2.2
495825	36	52	69	88	93	1.1
495832	20	50	65	78	85	1.6
495809	16	37	46	78	85	2.3
495876	19	39	65	86	95	1.7

Tabla 100

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	46	61	82	86	86	0.6
496037	23	38	57	74	93	1.9
496038	10	31	42	67	93	2.6
496039	9	19	35	67	88	3.1
496040	4	38	45	70	88	2.6
496041	21	30	50	84	95	2.1
496043	2	26	58	80	87	2.4
495826	7	44	72	82	85	1.9
495868	27	38	75	83	85	1.5
495901	18	46	69	79	83	1.7
495902	20	48	66	82	85	1.6
495955	3	3	54	66	75	3.5
495992	26	43	74	86	92	1.4
496100	20	30	56	71	85	2.3
496104	37	35	48	72	81	1.9

Tabla 101

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	33	49	70	75	90	1.3
501838	32	52	67	73	71	1.3
501849	39	63	76	85	93	0.8
501850	29	59	72	88	92	1.1
501852	43	63	75	80	87	0.7
501855	57	70	87	90	92	<0.6

ES 2 917 181 T3

(continuación)

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
501861	39	63	80	90	93	0.8
501871	28	53	76	84	93	1.2
501883	33	45	62	73	82	1.5
501884	41	59	75	86	92	0.8
501886	42	63	71	78	84	0.7
501890	32	49	61	72	79	1.5
501932	38	49	68	80	85	1.1
501944	30	43	69	80	87	1.4
501950	32	49	70	72	91	1.3

Tabla 102

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	35	53	69	86	91	1.1
501903	32	39	62	80	90	1.6
501916	29	42	61	78	88	1.6
501933	37	51	66	75	77	1.2
501934	26	41	52	69	82	2
501946	15	34	57	76	90	2.1
501947	35	54	74	87	93	1.1
501951	36	54	75	85	93	1
501957	27	41	67	76	86	1.7
501959	40	52	72	81	87	1
501960	35	52	67	82	90	1.2
501966	34	42	64	75	84	1.5
501968	29	49	73	84	91	1.3
501977	19	28	49	74	88	2.3
502040	24	38	54	73	88	2

Tabla 103

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	37	53	72	83	39	1.1
501981	21	43	62	79	90	1.7
501982	28	53	64	70	82	1.5
501983	29	41	57	75	84	1.8
502013	24	42	60	74	80	1.9
502015	19	39	57	63	71	2.5
502025	22	48	59	78	89	1.7
502026	21	39	56	77	86	2
502037	15	13	38	56	87	3.4
502038	3	14	52	55	77	3.5
502045	45	47	63	75	85	1.1
502046	21	37	50	71	81	2.3
502056	44	67	82	86	41	0.6
502083	37	55	76	89	93	1
502119	37	60	77	88	92	0.9

Tabla 104

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	40	58	77	88	91	0.8
502075	30	47	69	82	91	1.4
502098	37	59	74	88	94	0.9
502099	43	59	76	88	94	0.8
502154	64	72	84	88	90	<0.6
502155	34	54	72	82	87	1.1
502156	17	38	57	83	87	2
502163	41	60	82	92	93	0.7
502164	41	73	78	89	90	0.6
502175	33	58	74	87	90	1
502179	61	74	81	87	87	<0.6

(continuación)

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
502189	33	52	79	91	94	1.1
502191	53	67	84	92	92	<0.6
502194	48	64	83	87	92	<0.6
502228	34	47	67	80	89	1.3

Tabla 105

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	24	28	51	68	83	2.4
495756	49	71	87	88	94	<0.6
507692	48	70	83	88	93	<0.6
507693	48	68	86	91	93	<0.6
507694	41	61	81	88	93	0.7
507695	36	53	72	84	93	1.1
507696	51	74	83	89	94	<0.6
507710	48	72	71	90	91	<0.6
507716	42	54	83	91	95	0.8
507717	44	65	79	86	90	0.6
502314	25	38	61	79	93	1.7
502319	47	66	80	92	94	0.6
502322	45	69	81	89	86	<0.6
502331	34	45	53	71	89	1.6
502334	52	68	77	89	93	<0.6

Tabla 106

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	30	49	73	87	90	1.2
522366	32	53	68	80	84	1.2
522373	39	62	81	87	91	0.8
522374	39	50	71	85	91	1.1
522375	23	49	73	87	91	1.4
522383	46	64	79	83	85	<0.6
522435	39	62	76	86	88	0.8
522437	33	62	78	87	90	0.9
522444	37	69	81	88	92	0.7
522445	62	54	68	85	91	<0.6
522450	29	46	69	86	86	1.4
522473	19	33	66	78	86	2
522484	63	72	81	80	81	<0.6
522485	37	43	70	82	90	1.3
522501	38	66	79	84	86	0.7

Tabla 107

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	20	48	75	84	89	1.5
522440	31	51	69	79	85	1.3
522465	26	45	68	81	89	1.5
522474	17	40	65	78	87	1.9
522495	15	28	69	82	85	2
522509	24	38	61	88	87	1.7
522529	21	38	68	58	87	2
522553	15	29	61	81	90	2.1
522579	23	43	58	83	89	1.7
522580	50	36	68	84	93	1.1
522581	16	21	59	82	92	2.2
522582	23	48	59	86	91	1.6
522587	21	52	69	90	95	1.4
522588	19	41	65	88	94	1.7
522589	38	57	80	96	92	0.9

Tabla 108

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	34	49	77	79	91	1.2
522550	16	45	58	80	89	1.9
522554	26	39	60	71	87	1.9
522555	38	50	66	74	81	1.2
522556	33	39	59	76	85	1.7
522609	41	67	87	92	84	0.6
522610	21	41	65	71	93	1.8
522621	35	54	71	85	94	1.1
522627	18	9	57	81	95	2.3
522631	26	34	70	81	93	1.7
522632	40	55	82	91	95	0.8
522638	8	33	63	74	91	2.2
522643	64	53	69	82	93	<0.6
522667	23	55	75	86	91	1.3
522688	45	57	80	88	94	0.7

Tabla 109

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	33	51	73	80	86	1.2
522672	20	20	57	89	93	2.1
522675	20	29	63	78	94	2
522676	6	43	62	88	93	1.9
522677	6	39	63	83	96	2
522679	17	35	62	82	92	1.9
522682	61	57	69	86	90	<0.6
522689	29	57	78	87	93	1.1
522694	28	33	57	76	92	1.8
522697	19	31	68	86	95	1.8
522698	20	54	72	85	93	1.4
522715	12	48	68	80	88	1.8
522716	25	35	67	84	90	1.7
522717	27	56	74	90	88	1.2
522745	42	62	85	90	92	0.7

Tabla 110

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	34	52	78	84	91	1.1
522671	36	43	72	85	92	1.2
522678	35	43	65	83	92	1.3
522680	25	50	63	82	86	1.5
522681	26	57	69	86	90	1.3
522683	24	33	65	77	88	1.8
522687	36	41	68	82	93	1.3
522690	23	51	67	84	93	1.5
522692	33	38	59	77	92	1.6
522705	35	48	66	73	86	1.3
522719	29	38	62	80	92	1.7
522757	29	41	60	79	93	1.6
522770	33	47	78	91	94	1.1
522784	20	33	54	71	90	2.2
522807	20	35	61	78	92	1.9

Tabla 111

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	32	54	75	84	89	1.1
522758	26	49	66	87	94	1.4
522783	32	33	59	77	89	1.8
522838	16	39	64	75	82	2.0

(continuación)

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
522865	16	34	58	80	92	2.0
522866	16	25	45	66	83	2.8
522870	18	38	46	79	95	2.1
522871	13	35	57	80	91	2.1
522888	27	52	71	85	89	1.3
522889	36	59	75	81	80	0.9
522894	31	42	54	80	92	1.6
522897	29	53	76	88	92	1.2
522898	18	34	63	77	87	2.0
522913	40	54	79	90	90	0.9
522942	27	57	77	85	88	1.1

Tabla 112

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	20	46	71	82	89	1.6
334177	9	30	60	74	92	2.3
522905	9	24	50	76	94	2.5
522917	17	35	58	82	93	2.0
522924	7	36	59	79	95	2.1
522925	15	36	64	85	95	1.8
522932	9	29	53	80	92	2.3
522941	23	44	65	85	91	1.6
522943	13	44	75	81	88	1.7
522947	45	30	62	78	94	1.4
522964	27	48	71	85	95	1.4
495876	24	33	58	86	94	1.8
495877	16	25	52	77	87	2.4
495878	37	69	86	91	96	0.7
523002	34	54	80	89	93	1.0

Ejemplo 9: Inhibición antisentido dependiente de la dosis de DGAT2 humana en células HepG2 por gapmers MOE

Se seleccionaron los gapmers de los estudios descritos en los Ejemplos anteriores que mostraban una inhibición in vitro significativa del ARNm de DGAT2 y se probaron a varias dosis en células HepG2. Los oligonucleótidos antisentido se probaron en una serie de experimentos que tenían condiciones de cultivo similares. Los resultados de cada experimento se presentan en tablas separadas que se muestran a continuación. Las células se sembraron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo y se transfectaron usando electroporación con concentraciones de 0,3125 µM, 0,625 µM, 1,25 µM, 2,50 µM, 5,00 µM o 10,00 µM de oligonucleótido antisentido, como se especifica en las tablas siguientes. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. '0' indica que no se inhibieron los niveles de ARNm.

También se presenta la concentración inhibidora media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de DGAT2 se redujeron significativamente de manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 113

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	0	41	65	75	81	87	1.3
484157	24	52	78	87	95	94	0.6
484127	10	39	71	86	93	94	0.9
484181	49	57	76	79	89	90	0.3
484137	29	41	62	79	89	91	0.8
484148	0	30	72	77	91	93	1.2
484169	18	31	48	68	87	88	1.3

(continuación)

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
484170	0	51	58	75	94	90	1.3
484133	36	63	50	58	85	91	1.0
484140	31	60	65	73	87	92	0.6
484129	48	62	73	87	91	93	0.3
484141	40	33	55	64	85	96	0.9

Tabla 114

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	36	38	57	64	83	87	0.9
484158	8	6	39	61	86	91	1.9
484377	0	2	15	33	78	94	2.8
484130	18	41	51	79	91	96	1.0
484336	26	24	45	67	90	92	1.3
484167	0	0	33	72	89	96	2.3
484344	17	18	29	48	75	83	2.2
484156	0	5	29	47	76	81	2.9
484391	0	0	42	66	84	96	2.0
484353	0	16	48	72	91	99	1.6
484350	0	37	49	79	89	87	1.5
484357	15	23	39	69	91	94	1.5
484343	25	28	58	80	90	93	1.0

Tabla 115

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	34	34	65	83	86	85	0.8
472155	21	14	20	35	54	73	4.1
472156	11	23	41	42	66	84	2.3
472158	27	36	62	77	87	95	0.9
472175	4	25	30	60	69	89	2.1
472178	0	0	6	30	54	82	4.2
423453	32	31	57	77	90	94	0.9
380132	17	9	0	30	21	54	>10
472433	0	0	0	0	18	62	>10
217328	29	28	45	65	76	83	1.4

Tabla 116

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	36	55	70	81	92	93	<0.6
501094	43	60	76	85	90	90	<0.6
501097	23	39	56	74	81	82	1.1
501098	56	70	83	92	90	91	<0.6
501100	51	62	82	91	92	90	<0.6
501103	58	65	77	86	93	92	<0.6
501118	26	50	54	72	85	88	0.9
501122	28	40	59	69	85	84	1.0
501127	38	61	75	81	89	88	<0.6
501165	34	24	59	70	85	82	1.1
501171	38	57	64	80	88	89	<0.6
501214	36	50	68	84	83	85	<0.6

Tabla 117

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	17	38	61	84	88	91	1.0
500998	37	57	74	84	90	92	0.4
501020	29	53	73	83	89	92	0.6
501033	9	27	45	66	76	80	1.7
501034	14	42	56	75	83	90	1.1
501035	39	61	77	86	86	86	0.3

(continuación)

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
501040	17	25	40	71	86	91	1.4
501041	49	66	80	81	85	83	<0.3
501062	24	29	50	66	81	88	1.3
501064	45	51	73	84	85	85	0.4
501093	12	34	55	72	76	78	1.4
501111	14	26	43	65	69	78	1.9

Tabla 118

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	41	47	65	81	91	94	0.6
500841	32	38	67	75	83	84	0.8
500844	35	51	77	74	77	63	0.4
500852	35	38	63	79	88	89	0.8
500859	58	39	52	85	91	96	0.5
500867	21	54	46	88	90	93	0.8
500913	42	65	58	89	91	90	0.4
500942	32	31	50	86	92	95	0.9
500966	53	75	78	84	88	89	<0.3
500989	32	69	74	90	87	86	0.3
501018	13	58	72	86	87	82	0.7
501067	7	63	45	77	88	94	1.0

Tabla 119

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	0	39	44	70	77	92	1.7
501385	0	9	30	25	37	63	7.0
501387	0	0	0	14	27	75	6.8
501404	28	37	48	59	61	83	1.5
501412	0	23	24	16	51	75	4.6
501427	3	18	50	41	68	92	2.1
501430	21	7	47	53	74	90	1.9
501442	35	39	65	72	92	94	0.8
501443	36	50	34	48	62	75	1.6
501447	21	9	49	56	74	90	1.8
501448	23	25	48	60	69	88	1.6
501450	27	36	28	31	52	77	3.4

Tabla 120

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	0	13	31	51	80	86	2.1
501391	0	9	15	7	46	67	8.6
501393	0	0	0	50	64	81	3.1
501398	0	5	0	0	41	58	>10
501405	0	31	33	57	73	80	2.0
501429	5	10	0	2	40	62	>10
501435	20	15	34	50	79	89	1.9
501438	12	39	30	64	83	89	1.6
501440	42	21	41	57	81	92	1.3
501451	0	0	19	39	67	84	3.5
501452	0	7	14	38	54	85	3.6
501454	12	4	1	19	65	82	4.2

Tabla 121

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	0	26	56	75	82	92	1.2
501388	0	15	28	63	86	88	1.8
501389	0	0	0	58	69	84	2.1
501390	0	33	0	0	73	86	2.0
501392	0	19	57	60	75	81	2.2

(continuación)

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
501396	0	13	0	53	81	83	2.3
501411	0	0	0	31	45	78	5.5
501428	14	0	14	38	74	81	3.2
501436	0	0	41	61	80	78	2.2
501449	0	0	35	56	71	82	2.7
501455	0	0	19	30	61	75	4.1
501457	18	0	23	39	63	87	3.1

Tabla 122

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	19	33	46	69	80	91	1.3
501154	24	22	33	42	74	81	2.2
501183	18	42	54	71	71	80	1.2
501199	23	22	44	68	80	79	1.5
501200	8	13	40	65	78	87	1.9
501212	39	32	24	52	65	70	2.3
501213	12	34	40	69	75	79	1.6
501224	36	33	53	65	74	81	1.1
501270	12	9	42	59	67	76	2.3
501287	2	24	33	46	71	80	2.5
501322	8	9	6	31	54	77	4.4
501345	10	17	21	50	55	81	3.0

Tabla 123

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	0	11	17	33	60	69	4.2
525395	18	18	15	47	49	69	4.4
525401	10	28	33	58	68	68	2.5
525402	0	9	23	43	62	73	3.5
525414	2	11	29	36	56	56	5.2
525415	22	0	21	39	49	73	4.7
525431	6	19	36	49	67	66	2.9
525442	13	0	23	44	56	81	3.4
525443	4	6	24	61	65	78	2.7
525469	28	38	50	69	79	85	1.1
525470	3	17	23	41	70	82	2.8
525501	0	5	34	31	58	79	3.5

Tabla 124

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	22	35	48	62	76	86	1.4
525468	11	30	21	61	72	83	2.1
525471	29	47	62	70	77	84	0.8
525472	23	35	54	70	81	81	1.2
525474	22	38	54	69	79	78	1.2
525479	25	26	35	63	75	84	1.6
525480	0	21	29	50	75	75	2.7
525500	4	23	39	60	80	87	1.8
525513	32	21	45	55	77	86	1.6
525551	15	31	38	8	84	90	2.3
525552	11	29	49	56	78	87	1.6
525554	16	7	31	62	68	79	2.3

Tabla 125

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	28	21	44	50	68	79	1.9
525544	0	3	22	41	52	63	4.8
525612	26	36	56	72	76	79	1.1
525631	0	8	26	54	77	82	2.7

(continuación)

ISIS N°	0.3125 μ M	0.625 μ M	1.25 μ M	2.50 μ M	5.00 μ M	10.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
525649	0	0	10	46	64	76	3.7
496041	14	9	8	31	53	65	5.7
525688	5	25	43	68	82	89	1.6
525705	27	30	48	69	82	90	1.2
525708	5	26	54	69	84	89	1.5
525711	14	28	49	67	81	88	1.4
525733	21	42	60	76	82	93	1.0
525754	0	17	34	55	79	85	2.2

Ejemplo 10: Confirmación final de inhibición antisentido de DGAT2 humana en células HepG2 por gapmers MOE

Se seleccionaron los gapmers de los estudios descritos en los Ejemplos anteriores que mostraban una inhibición in vitro significativa del ARNm de DGAT2 y se probaron a varias dosis en células HepG2. Las células se sembraron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo y se transfectaron usando electroporación con concentraciones de 0,3125 μ M, 0,625 μ M, 1,25 μ M, 2,50 μ M, 5,00 μ M o 10,00 μ M de oligonucleótido antisentido, como se especifica en las tablas siguientes. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. '0' indica que no se inhibieron los niveles de ARNm.

También se presenta la concentración inhibidora media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de DGAT2 se redujeron significativamente de manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 126

ISIS N°	0.3125 μ M	0.625 μ M	1.25 μ M	2.50 μ M	5.00 μ M	10.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
413433	19	26	52	72	86	92	1.3
483817	18	31	60	74	86	90	1.1
483898	40	41	68	77	89	90	0.6
483908	21	47	63	83	89	92	0.8
484152	18	25	47	63	84	91	1.4
484181	42	45	73	81	87	86	0.5
484215	27	37	47	69	80	93	1.1
484231	16	33	58	71	83	89	1.2
472316	0	5	40	50	84	92	2.3
423463	17	34	55	80	90	93	1.1
484271	26	29	62	83	89	92	1.0
484283	7	12	30	50	79	90	2.2

Tabla 127

ISIS N°	0.3125 μ M	0.625 μ M	1.25 μ M	2.50 μ M	5.00 μ M	10.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
413433	3	25	51	69	89	92	1.5
472158	18	25	26	44	71	80	2.4
483874	30	42	62	82	90	93	0.8
483910	20	30	49	74	85	90	1.2
483952	36	62	80	88	92	93	0.4
483968	8	35	57	73	86	91	1.2
483984	32	34	62	78	88	91	0.9
483987	12	10	36	61	80	92	1.9
483997	0	7	33	57	77	89	2.4
484085	25	24	53	72	87	89	1.2
484099	29	44	67	82	91	94	0.7
423453	19	24	46	62	88	95	1.4

Tabla 128

ISIS N°	0.3125 μ M	0.625 μ M	1.25 μ M	2.50 μ M	5.00 μ M	10.00 μ M	IC ₅₀ (μ M)
413433	22	19	46	61	83	90	1.5
484127	16	18	54	74	90	95	1.3

(continuación)

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
484129	33	39	64	79	90	89	0.8
484130	30	29	52	66	85	92	1.1
484140	0	16	37	63	86	87	1.9
484133	1	2	44	71	83	93	1.8
484137	0	27	64	81	92	92	1.3
484148	16	37	67	79	91	94	1.0
484157	0	31	70	86	92	93	0.9
484170	23	40	57	77	90	94	1.0
484181	9	18	63	83	76	88	1.4
484343	18	21	40	72	88	91	1.4

Tabla 129

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	0	23	30	57	71	83	2.4
501849	22	33	46	65	79	87	1.4
501850	12	19	40	52	76	83	2.0
501852	17	25	47	63	68	77	1.8
501855	24	37	59	78	82	84	1.0
501861	15	23	45	61	77	84	1.7
501871	14	19	39	57	71	85	2.0
501884	14	25	42	57	74	83	1.9
501886	30	40	47	58	70	73	1.4
501932	8	24	28	55	68	78	2.4
501944	6	31	0	44	67	82	3.3
501950	0	14	19	55	79	85	2.4

Tabla 130

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	31	43	53	74	80	84	0.9
502154	29	46	68	81	86	91	0.7
502163	22	33	55	71	89	97	1.1
502164	20	32	71	72	85	91	1.0
502179	28	50	67	84	81	90	0.7
502191	29	47	64	74	94	97	0.7
502194	24	23	62	78	90	90	1.1
502314	25	14	21	44	66	85	2.6
502319	20	32	56	78	86	92	1.1
502322	17	35	49	68	79	83	1.4
502331	11	22	11	45	60	82	3.1
502334	35	40	59	69	82	92	0.8

Tabla 131

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	13	16	25	38	59	75	3.5
495702	29	37	49	65	78	80	1.2
495718	21	34	28	56	71	77	2.0
495756	23	40	56	76	87	95	1.0
507692	20	33	56	68	89	91	1.1
507693	28	38	56	79	89	94	0.9
507694	19	30	45	72	87	94	1.3
507695	28	32	44	70	84	92	1.2
507696	18	37	59	78	88	90	1.0
507710	27	39	52	73	91	92	1.0
507716	32	51	52	68	88	93	0.8
507717	31	49	44	66	84	90	1.0

Tabla 132

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	0	43	64	80	84	90	1.2

(continuación)

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
501947	7	23	42	65	79	89	1.7
501951	13	25	45	68	85	92	1.5
501959	8	29	38	66	74	90	1.7
501960	14	22	41	68	75	88	1.7
501968	17	33	44	59	88	87	1.4
502038	0	7	8	36	58	84	3.7
502045	13	38	53	67	81	88	1.3
502056	0	31	66	83	88	91	1.2
502098	9	35	48	72	86	93	1.3
502099	9	31	52	74	82	92	1.3
502119	1	45	61	79	89	95	1.1

Tabla 133

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	0	43	59	69	84	90	1.1
495697	15	32	50	66	78	79	1.5
495705	25	37	53	59	76	79	1.3
495719	21	30	44	64	76	84	1.5
501388	13	34	44	62	71	87	1.6
501389	11	44	47	54	80	91	1.4
501392	0	25	42	51	75	87	1.9
501396	19	31	52	66	76	87	1.4
501428	0	0	33	46	63	85	2.8
501436	4	28	23	57	76	88	2.1
501449	19	21	42	59	75	92	1.7
501457	7	29	35	50	75	92	1.9

Tabla 134

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	13	35	53	73	83	87	1.3
522373	19	34	54	72	83	84	1.2
522374	13	31	54	65	79	85	1.4
522383	23	44	62	72	76	81	1.0
522435	25	39	55	73	81	80	1.1
522437	26	35	56	70	81	85	1.1
522440	14	33	50	67	77	82	1.5
522444	24	35	57	78	83	89	1.0
522445	25	45	57	69	83	86	1.0
522465	14	15	40	55	75	82	2.0
522484	37	0	72	75	76	74	1.3
522501	25	45	55	72	78	76	1.0

Tabla 135

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	25	36	50	79	83	87	1.1
522580	27	34	55	62	86	85	1.1
522587	35	40	56	73	88	92	0.8
522589	27	40	56	71	82	91	1.0
522609	37	48	70	82	94	93	0.5
522621	20	35	55	74	86	91	1.1
522632	31	52	66	80	90	93	0.6
522643	16	28	48	67	78	87	1.5
522688	16	38	57	75	76	89	1.2
522689	29	34	58	78	84	91	0.9
522717	18	24	50	72	82	88	1.4
522745	22	35	57	75	89	92	1.0

Tabla 136

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	23	32	45	74	78	88	1.3
522682	26	34	63	68	74	81	1.1
522770	8	26	50	65	83	91	1.5
522889	25	40	59	70	77	78	1.1
522897	14	22	45	69	83	89	1.5
522913	19	30	57	73	86	90	1.2
522941	8	18	41	56	73	82	2.1
522942	20	30	49	67	83	86	1.3
522947	14	0	40	58	80	91	2.0
522964	9	20	51	63	78	89	1.7
495878	16	36	62	80	90	93	1.0
523002	21	32	51	67	73	84	1.4

Tabla 137

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	40	35	66	81	87	89	0.7
525401	17	58	64	79	85	86	0.8
525402	30	41	49	74	87	90	0.9
525431	31	29	64	82	86	84	0.9
525442	35	39	59	76	90	87	0.8
525443	39	53	64	76	88	89	0.5
525469	32	68	85	93	92	93	0.3
525470	39	34	59	74	91	89	0.8
525471	27	34	59	84	86	0	0.9
525474	32	47	69	80	93	87	0.6
525479	25	33	51	60	75	75	1.5
525501	31	29	56	82	91	88	1.0

Tabla 138

ISIS Nº	0.3125 µM	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	22	41	54	69	81	88	1.1
525472	26	31	50	69	84	82	1.2
525500	11	33	52	68	83	83	1.4
525513	16	20	48	64	79	87	1.6
525552	27	30	57	70	83	90	1.1
525612	0	44	65	76	83	82	0.3
525688	11	40	60	75	88	97	1.1
525705	25	41	65	76	90	95	0.8
525708	36	38	64	75	93	96	0.7
525711	24	53	67	80	90	94	0.7
525733	27	70	73	86	91	95	0.4
525754	23	23	48	70	85	89	1.3

Ejemplo 11: Confirmación final de inhibición antisentido de DGAT2 humana en células HepG2 por gapmers MOE

Se seleccionaron los gapmers de los estudios descritos en los Ejemplos anteriores que mostraban una inhibición in vitro significativa del ARNm de DGAT2 y se probaron a varias dosis en células HepG2. Las células se sembraron en placas a una densidad de 20.000 células por pocillo y se transfectaron usando electroporación con concentraciones de 0,625 µM, 1,25 µM, 2,50 µM, 5,00 µM o 10,00 µM de oligonucleótido antisentido, como se especifica en las tablas siguientes. Después de un período de tratamiento de aproximadamente 16 horas, se aisló el ARN de las células y se midieron los niveles de ARNm de DGAT2 mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para medir los niveles de ARNm se usó el conjunto de sonda de cebador humano RTS2988_MGB. Los niveles de ARNm de DGAT2 se ajustaron de acuerdo con el contenido de ARN total, medido por RIBOGREEN®. Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición de DGAT2, con respecto a las células de control no tratadas. '0' indica que no se inhibieron los niveles de ARNm.

También se presenta la concentración inhibidora media máxima (IC₅₀) de cada oligonucleótido. Los niveles de ARNm de DGAT2 se redujeron significativamente de manera dependiente de la dosis en las células tratadas con oligonucleótidos antisentido.

Tabla 139

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	48	60	77	85	86	0.6
495450	42	50	73	83	83	1.0
495516	64	78	87	84	84	<0.6
495520	70	76	87	83	82	<0.6
495554	26	61	75	76	85	1.1
495555	30	72	80	87	84	0.8
495576	61	73	86	88	88	<0.6
495577	44	64	75	85	80	0.6
495609	64	69	83	86	89	<0.6
495685	0	53	75	82	85	2.0
495707	9	41	72	75	66	2.2
495736	16	61	80	85	81	1.3
495749	16	33	76	90	93	1.7
495752	0	66	75	74	93	1.7
495753	0	59	79	91	92	1.8

Tabla 140

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	54	70	87	91	93	<0.6
495738	55	57	81	92	92	<0.6
495744	37	59	78	88	90	0.9
495756	52	61	80	90	94	<0.6
495825	34	69	89	94	97	0.7
495829	38	79	88	90	91	<0.6
495837	52	67	93	93	96	<0.6
495839	66	89	91	93	93	<0.6
495840	64	84	94	96	94	<0.6
495841	51	82	90	92	93	<0.6
495842	54	73	88	90	92	<0.6
495849	63	69	82	85	91	<0.6
495853	72	77	91	96	94	<0.6
495857	52	61	88	91	92	<0.6
495878	54	77	93	97	96	<0.6

Tabla 141

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	38	63	73	85	88	0.8
501171	38	53	69	83	84	1.0
501183	51	70	79	87	89	<0.6
501199	44	68	88	91	87	<0.6
501213	25	57	82	93	96	1.1
501214	35	56	72	88	92	1.0
501224	48	68	83	90	90	<0.6
501405	27	51	72	90	96	1.3
501430	10	26	65	90	94	2.0
501435	35	41	71	92	94	1.3
501438	27	71	83	92	92	0.9
501440	24	40	66	90	97	1.6
501442	58	79	91	96	94	<0.6
501443	32	29	57	89	96	1.7
501448	27	46	72	91	93	1.4

Tabla 142

ISIS Nº	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
413433	43	58	82	91	94	0.8
501127	46	68	81	91	92	<0.6
501103	34	70	85	93	91	0.7
501100	54	75	88	93	94	<0.6
501098	55	81	91	91	89	<0.6

(continuación)

ISIS N°	0.625 µM	1.25 µM	2.50 µM	5.00 µM	10.00 µM	IC ₅₀ (µM)
501094	62	70	87	90	92	<0.6
501064	52	67	81	88	89	<0.6
501041	53	71	82	86	85	<0.6
501035	57	77	87	88	90	<0.6
501020	47	63	86	94	94	0.6
500998	47	61	86	91	95	0.6
500989	55	75	83	86	85	<0.6
500966	71	82	85	87	87	<0.6
500913	29	46	74	85	88	1.3
500859	6	44	75	87	90	1.8

Ejemplo 12: Tolerabilidad de oligonucleótidos antisentido dirigidos a DGAT2 humana en ratones CD1

Los ratones CD1® (Charles River, MA) son un modelo de ratones multipropósito, utilizados frecuentemente para pruebas de seguridad y eficacia. Los ratones se trataron con oligonucleótidos antisentido ISIS seleccionados de los estudios descritos anteriormente y se evaluaron los cambios en los niveles de varios marcadores químicos en plasma. El tejido hepático y renal de los ratones tratados se revisó microscópicamente; no se observó toxicidad ni daño tisular en ningún animal tratado.

Tratamiento

Se inyectó a grupos de cinco ratones CD1 macho cada uno por vía subcutánea dos veces por semana durante 6 semanas con 100 mg/kg (200 mg/kg/semana) de oligonucleótido ISIS. A un grupo de diez ratones CD1 macho se le inyectó por vía subcutánea PBS dos veces por semana durante 6 semanas. Se sacrificó a los ratones 48 horas después de la última dosis y se recogieron los órganos y el plasma para su análisis posterior.

Marcadores de química en plasma

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función hepática y renal, se midieron los niveles en plasma de transaminasas, bilirrubina, albúmina y BUN el día 27 usando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Los resultados se presentan en la siguiente tabla. Los oligonucleótidos ISIS que provocaron cambios en los niveles de cualquiera de los marcadores de la función hepática o renal fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron en estudios posteriores.

Tabla 143
Marcadores químicos en plasma en ratones CD1

	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	BUN (mg/dl)	Bilirrubina (mg/dl)
PBS	33	50	30	0.3
ISIS 483984	193	177	30	0.3
ISIS 484099	69	77	23	0.2
ISIS 484129	43	46	24	0.2
ISIS 484157	136	105	26	0.2
ISIS 495576	36	53	30	0.3
ISIS 495609	102	112	28	0.3
ISIS 495753	68	76	28	0.2
ISIS 495756	154	123	26	0.3
ISIS 501849	45	58	26	0.2
ISIS 501850	294	306	26	0.3
ISIS 501855	62	56	28	0.2
ISIS 501861	100	97	30	0.3
ISIS 502322	42	46	28	0.2
ISIS 507696	99	132	30	0.2
ISIS 507710	50	68	27	0.3
ISIS 507716	3112	3302	19	7.8

Pesos corporales y de órganos

Los pesos corporales de los ratones se midieron el día 35 y se presentan en la siguiente tabla. Los pesos de hígado, bazo y riñón se midieron al final del estudio (día 41) y también se presentan en la tabla siguiente. Los oligonucleótidos ISIS que provocaron cualquier cambio en el peso corporal o de los órganos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron de estudios posteriores. 'n/a' indica que el criterio de

valoración particular no se midió en ese grupo de ratones

Tabla 144
Pesos corporales y de órganos de ratones CD1 (g)

	Peso corporal	Riñón	Hígado	Bazo
PBS	41.2	0.7	2.0	0.1
ISIS 483984	41.0	n/a	n/a	n/a
ISIS 484129	41.0	0.6	2.1	0.2
ISIS 484157	38.8	n/a	n/a	n/a
ISIS 495576	41.4	0.6	2.1	0.2
ISIS 495609	42.5	0.6	2.1	0.2
ISIS 495753	40.0	0.5	2.2	0.2
ISIS 495756	42.0	0.7	2.6	0.2
ISIS 501849	42.3	0.6	2.4	0.2
ISIS 501850	41.7	0.7	2.5	0.2
ISIS 501855	39.9	n/a	n/a	n/a
ISIS 501861	40.3	0.6	2.3	0.2
ISIS 502322	41.1	0.7	2.2	0.2
ISIS 507696	38.9	0.6	2.3	0.2
ISIS 507710	42.7	0.6	2.5	0.2

Ejemplo 13: Tolerabilidad de oligonucleótidos antisentido dirigidos a DGAT2 humana en ratones CD1

Los ratones CD1® se trataron con oligonucleótidos antisentido ISIS seleccionados de los estudios descritos anteriormente y se evaluaron los cambios en los niveles de varios marcadores químicos en plasma.

Tratamiento

Se inyectó a grupos de cinco ratones CD1 macho cada uno por vía subcutánea dos veces por semana durante 6 semanas con 50 mg/kg de ISIS 483817, ISIS 483910, ISIS 484085, ISIS 484127, ISIS 484130, ISIS 484137, ISIS 484215, ISIS 484231, ISIS 484271, ISIS 501871, ISIS 502098, ISIS 502119, ISIS 502154, ISIS 502154, ISIS 502164, ISIS 502194, ISIS 525443, ISIS 525474, ISIS 525612, ISIS 525612, ISIS 525612, ISIS 525705, ISIS 525708, ISIS 525711, ISIS 525711, e ISIS 525733. A un grupo de diez ratones CD1 macho se le inyectó por vía subcutánea dos veces por semana durante 6 semanas con PBS. Los ratones se sacrificaron 48 horas después de la última dosis y se recogieron los órganos y el plasma para su posterior análisis.

Marcadores químicos en plasma

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función hepática y renal, se midieron los niveles en plasma de transaminasas, bilirrubina, albúmina y BUN el día 26 usando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Los resultados se presentan en la tabla siguiente. Los oligonucleótidos ISIS que provocaron cambios en los niveles de cualquiera de los marcadores de la función hepática o renal fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron en estudios posteriores.

Tabla 145
Marcadores químicos en plasma en ratones CD1

	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	BUN (mg/dl)	Bilirrubina (mg/dl)
PBS	26	55	29	0.6
ISIS 483817	40	54	27	0.3
ISIS 483910	244	155	28	0.6
ISIS 484085	46	58	27	0.4
ISIS 484127	100	147	25	0.4
ISIS 484130	151	91	29	0.3
ISIS 484137	31	49	26	0.3
ISIS 484215	42	49	25	0.2
ISIS 484231	31	45	26	0.2
ISIS 484271	2847	3267	26	2.9
ISIS 501871	108	96	23	0.2
ISIS 502098	60	62	24	0.3
ISIS 502119	402	370	26	0.3
ISIS 502154	293	294	28	0.3
ISIS 502163	45	60	23	0.4
ISIS 502164	81	75	25	0.4
ISIS 502194	32	43	24	0.4

(continuación)

	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	BUN (mg/dl)	Bilirrubina (mg/dl)
ISIS 525443	93	101	24	0.3
ISIS 525474	49	94	24	0.6
ISIS 525552	1374	874	25	0.3
ISIS 525612	78	54	27	0.4
ISIS 525705	76	117	31	0.3
ISIS 525708	59	79	29	0.3
ISIS 525711	1670	787	26	0.3

Pesos corporales y de órganos

Los pesos corporales de los ratones se midieron el día 36 y se presentan en la tabla siguiente. Los pesos de hígado, bazo y riñón se midieron al final del estudio y también se presentan en la tabla siguiente. Los oligonucleótidos ISIS que provocaron cualquier cambio en el peso corporal o de los órganos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron de estudios posteriores. 'n/a' indica que el criterio de valoración particular no se midió en ese grupo de ratones.

Tabla 146

Pesos corporales y de órganos de ratones CD1 (g)

	Peso corporal	Riñón	Hígado	Bazo
PBS	39.4	0.7	2.0	0.1
ISIS 483817	38.8	0.6	2.3	0.2
ISIS 483910	39.2	0.6	2.3	0.2
ISIS 484085	37.9	0.6	2.3	0.1
ISIS 484127	35.3	n/a	n/a	n/a
ISIS 484130	41.5	n/a	n/a	n/a
ISIS 484137	39.6	0.7	2.3	0.1
ISIS 484215	38.5	0.6	2.4	0.2
ISIS 484231	38.3	0.6	2.1	0.1
ISIS 501871	38.7	0.6	2.3	0.2
ISIS 502098	38.8	0.6	2.5	0.2
ISIS 502163	39.1	0.6	2.0	0.2
ISIS 502164	37.7	0.6	2.1	0.2
ISIS 502194	40.5	0.6	1.9	0.1
ISIS 525443	39.5	0.6	2.0	0.2
ISIS 525474	37.0	0.6	1.8	0.1
ISIS 525612	37.8	0.6	2.0	0.1
ISIS 525705	36.5	0.7	2.0	0.4
ISIS 525708	38.7	0.7	2.0	0.3

Ejemplo 14: Tolerabilidad de oligonucleótidos antisentido dirigidos a DGAT2 humana en ratas Sprague-Dawley

Las ratas Sprague-Dawley son un modelo multipropósito usado para evaluaciones de seguridad y eficacia. Las ratas se trataron con oligonucleótidos antisentido ISIS del estudio descrito anteriormente y se evaluaron los cambios en los niveles de varios marcadores químicos en plasma.

Tratamiento

Se mantuvieron ratas macho Sprague-Dawley en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y se alimentaron a voluntad con comida normal para ratas Purina, dieta 5001. Se inyectó a grupos de 4 ratas Sprague-Dawley por vía subcutánea dos veces por semana durante 8 semanas con 50 mg/ kg de ISIS 484129, ISIS 495576, ISIS 495609, ISIS 495753, ISIS 495756, ISIS 501849, ISIS 501850, ISIS 501861, ISIS 502322, ISIS 507696 e ISIS 507710. Cuarenta y ocho horas después de la última dosis, se sacrificaron las ratas y se recogieron los órganos y el plasma para su análisis posterior.

Función hepática

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función hepática, se midieron los niveles de transaminasas en plasma el día 56 usando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Se midieron los niveles en plasma de ALT y AST y los resultados se presentan en la tabla siguiente expresados en IU/L. Los niveles en plasma de bilirrubina también se midieron usando el mismo analizador de

química clínica y los resultados también se presentan en la tabla siguiente. Los oligonucleótidos ISIS que provocaron cambios en los niveles de cualquier marcador de la función hepática fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron en estudios posteriores.

Tabla 147

Marcadores de función hepática en ratas Sprague-Dawley

	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	Bilirrubina (mg/dl)
PBS	49	70	0.16
ISIS 484129	133	130	0.18
ISIS 495576	99	148	0.17
ISIS 495609	406	269	0.32
ISIS 495753	968	1258	1.83
ISIS 495756	165	206	0.24
ISIS 501849	57	103	0.16
ISIS 501850	1218	1916	6.55
ISIS 501861	61	113	0.14
ISIS 502322	79	84	0.14

Función renal

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función renal, se midieron los niveles de creatinina y proteína total en la orina el día 56 usando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Los resultados se presentan en la tabla siguiente, expresados en mg/dl.

Tabla 148

Marcadores de función hepática (mg/dl) en ratas Sprague-Dawley

	Creatinina	Proteína total
PBS	146	114
ISIS 495756	63	978
ISIS 501849	82	445
ISIS 501861	67	309
ISIS 501850	52	268
ISIS 502322	84	507
ISIS 495576	108	587
ISIS 495609	38	264
ISIS 495753	73	411
ISIS 484129	66	312

Pesos corporales y de órganos

Los pesos corporales de las ratas se midieron el día 50 y se presentan en la tabla siguiente. Se midieron los pesos de hígado, corazón, bazo y riñón al final del estudio, y también se presentan en la tabla siguiente. Los oligonucleótidos ISIS que provocaron cualquier cambio en el peso corporal o de los órganos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron de estudios posteriores. 'n/a' indica que el criterio de valoración particular no se midió en ese grupo de ratones.

Tabla 149

Pesos corporales y de órganos de ratas Sprague-Dawley (g)

	Peso corporal	Corazón	Riñón	Hígado	Bazo
PBS	486	1.7	3.5	14.2	0.7
ISIS 495756	374	1.1	3.5	15.5	2.2
ISIS 501849	404	1.2	3.3	13.7	1.9
ISIS 501861	390	1.1	3.6	16.0	2.7
ISIS 501850	329	1.3	4.1	16.3	4.5
ISIS 502322	424	1.3	3.4	15.6	1.7
ISIS 495576	461	1.3	3.5	17.3	2.1
ISIS 495609	383	1.4	3.8	18.9	3.8
ISIS 495753	384	1.2	3.4	16.3	3.6
ISIS 484129	415	1.3	3.1	14.9	1.5

Ejemplo 15: Tolerabilidad de oligonucleótidos antisentido dirigidos a DGAT2 humana en ratas Sprague-Dawley

Se trató a ratas Sprague-Dawley con oligonucleótidos antisentido ISIS de los estudios descritos

anteriormente y se evaluaron los cambios en los niveles de varios marcadores químicos en plasma.

Tratamiento

Se mantuvieron ratas Sprague-Dawley macho en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y se alimentaron a voluntad con comida normal para ratas Purina, dieta 5001. A grupos de 4 ratas Sprague-Dawley cada uno se les inyectaron por vía subcutánea dos veces por semana durante 8 semanas 50 mg/kg de ISIS 483817, ISIS 483910, ISIS 484085, ISIS 484137, ISIS 484215, ISIS 484215, ISIS 501871, ISIS 502098, ISIS 502163, ISIS 502163, ISIS 502164, ISIS 502164, ISIS 525443, ISIS 525474, ISIS 525612, e ISIS 525708. Cuarenta ocho horas después de la última dosis, se sacrificó a las ratas y se recogieron los órganos y el plasma para su análisis posterior.

Función hepática

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función hepática, se midieron los niveles en plasma de transaminasas el día 53 usando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Se midieron los niveles en plasma de ALT y AST y los resultados se presentan en la tabla siguiente expresados en IU/l. Los niveles en plasma de bilirrubina también se midieron usando el mismo analizador de química clínica y los resultados también se presentan en la tabla siguiente. Los oligonucleótidos ISIS que provocaron cambios en los niveles de cualquier marcador de la función hepática fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron en estudios posteriores.

Tabla 150
Marcadores de función hepática en ratas Sprague-Dawley

	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	Bilirrubina (mg/dl)
PBS	53	83	0.21
ISIS 483817	81	127	0.13
ISIS 483910	283	428	3.38
ISIS 484085	131	208	0.27
ISIS 484137	63	98	0.16
ISIS 484215	50	86	0.13
ISIS 484231	75	106	0.17
ISIS 501871	45	73	0.10
ISIS 502098	57	156	0.12
ISIS 502163	85	177	0.21
ISIS 502164	67	94	0.15
ISIS 502194	54	82	0.15
ISIS 525443	50	82	0.13
ISIS 525474	118	136	0.22
ISIS 525612	313	314	0.18
ISIS 525708	65	117	0.16

Función renal

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función renal, se midieron los niveles en plasma de creatinina y proteína total el día 53 usando un analizador de química clínica automatizado (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Los resultados se presentan en la tabla siguiente, expresados en mg/dl. Los niveles de orina de creatinina y proteína total también se midieron el día 53 usando el mismo analizador de química clínica automatizado. Los resultados se presentan en la tabla siguiente, expresados en mg/dl.

Tabla 151
Marcadores de función renal en plasma (mg/dl) en ratas Sprague-Dawley

	BUN	Creatinina
PBS	20	0.44
ISIS 483817	22	0.40
ISIS 483910	24	0.42
ISIS 484085	19	0.37
ISIS 484137	22	0.43
ISIS 484215	19	0.36
ISIS 484231	21	0.39
ISIS 501871	23	0.31
ISIS 502098	25	0.42
ISIS 502163	21	0.37

(continuación)

	BUN	Creatinina
ISIS 502164	23	0.43
ISIS 502194	21	0.44
ISIS 525443	24	0.51
ISIS 525474	22	0.39
ISIS 525612	18	0.38
ISIS 525708	31	0.53

Tabla 152

Marcadores de función renal en orina (mg/dl) en ratas Sprague-Dawley

	Creatinina	Proteína total
PBS	227	193
ISIS 483817	95	2129
ISIS 483910	60	1030
ISIS 484085	87	868
ISIS 484137	84	517
ISIS 484215	146	1115
ISIS 484231	89	652
ISIS 501871	52	3426
ISIS 502098	64	550
ISIS 502163	73	522
ISIS 502164	100	554
ISIS 502194	95	410
ISIS 525443	73	595
ISIS 525474	79	1547
ISIS 525612	94	453
ISIS 525708	41	2043

Pesos corporales y de órganos

Los pesos corporales de las ratas se midieron el día 49 y se presentan en la tabla siguiente. Se midieron los pesos de hígado, corazón, bazo y riñón al final del estudio, y también se presentan en la tabla siguiente. Los oligonucleótidos ISIS que provocaron cualquier cambio en el peso corporal o de los órganos fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido se excluyeron de estudios posteriores. 'n/a' indica que el criterio de valoración particular no se midió en ese grupo de ratones.

Tabla 153

Pesos corporales y de órganos de ratas Sprague-Dawley (g)

	Peso corporal	Corazón	Riñón	Hígado	Bazo
PBS	485	1.6	3.5	14.5	0.9
ISIS 483817	362	1.2	4.2	17.0	2.3
ISIS 483910	358	1.0	3.2	19.0	3.0
ISIS 484085	348	1.1	2.9	15.3	1.6
ISIS 484137	353	1.1	3.0	14.2	1.6
ISIS 484215	391	1.2	3.7	16.6	2.0
ISIS 484231	386	1.1	3.2	16.6	2.5
ISIS 501871	322	1.1	3.5	17.4	1.8
ISIS 502098	315	1.2	2.9	15.8	2.3
ISIS 502163	326	1.0	3.5	14.5	3.4
ISIS 502164	381	1.2	2.8	15.4	2.2
ISIS 502194	439	1.3	3.4	18.6	2.0
ISIS 525443	469	1.5	3.7	22.1	1.7
ISIS 525474	445	1.7	3.8	19.2	2.2
ISIS 525612	427	1.5	3.1	13.1	1.4
ISIS 525708	338	1.0	3.6	15.9	2.3

Ejemplo 16: Efecto de oligonucleótidos antisentido ISIS dirigidos a DGAT2 humana en monos Cynomolgus

Se trataron monos Cynomolgus con oligonucleótidos antisentido ISIS seleccionados de los estudios descritos anteriormente. Se evaluaron la eficacia y la tolerabilidad de los oligonucleótidos antisentido.

En el momento en que se llevó a cabo este estudio, la secuencia genómica del mono cynomolgus no estaba disponible en la base de datos del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI); por lo tanto, no se pudo confirmar la reactividad cruzada con la secuencia del gen del mono cynomolgus. En cambio, las secuencias de los oligonucleótidos antisentido ISIS usados en los monos cynomolgus se compararon con una secuencia de mono rhesus para la homología. Se espera que los oligonucleótidos ISIS con homología con la secuencia del mono rhesus reaccionen completamente de manera cruzada también con la secuencia del mono cynomolgus. Los oligonucleótidos antisentido humanos probados tienen reactividad cruzada con la secuencia genómica de rhesus (RefSeq N° NW_001100387.1 truncada de los nucleótidos 1232000 a 1268000, designada en la presente como SEQ ID NO: 3). Cuanto mayor sea la complementariedad entre el oligonucleótido humano y la secuencia del mono rhesus, más probable será que el oligonucleótido humano pueda reaccionar de manera cruzada con la secuencia del mono rhesus. Los sitios de inicio y parada de cada oligonucleótido para la SEQ ID NO: 3 se presentan en la Tabla siguiente. El "sitio de inicio" indica el nucleótido más 5' al que se dirige el gapmer en la secuencia del gen del mono rhesus.

Tabla 154

Oligonucleótidos antisentido complementarios con la SEQ ID NO: 3

ISIS N°	Sitio de inicio	Sitio de parada	Secuencia	Motivo	SEQ ID NO
484085	14986	15005	GTCTGGGAACAGCAGCATCA	5-10-5	1371
484129	18207	18226	GCACTGACATGGTAAGTCCT	5-10-5	1415
484137	18355	18374	TGCCATTTAATGAGCTTCAC	5-10-5	1423
495576	7054	7073	CACCATAATCTGCACAGGTT	5-10-5	1849
501861	19517	19536	TCACAGAATTATCAGCAGTA	5-10-5	2959
502194	27298	27317	CCTCTTAGAAGTAATGCTTC	5-10-5	3292
525443	2716	2732	TCCATGTCAGAGAGGCT	3-10-4	4198
525612	14990	15006	GGTCTGGGAACAGCAGC	3-10-4	4373

Tratamiento

Antes del estudio, los monos se mantuvieron en cuarentena durante un período de 30 semanas, durante el cual se observó a los animales diariamente para comprobar su salud general. Los monos tenían entre 2 y 4 años y pesaban entre 2 y 4 kg. A ocho grupos de 5 monos cynomolgus macho asignados aleatoriamente se les inyectó por vía subcutánea oligonucleótido ISIS o PBS usando una aguja dosificadora de acero inoxidable y una jeringuilla de tamaño apropiado en la región intracapsular y el muslo exterior de los monos. Los monos recibieron dosis 3 veces por semana durante la primera semana (días 1, 3 y 5) como dosis de carga y, posteriormente, dos veces por semana durante las semanas 2-13, 20 mg/kg de oligonucleótido ISIS. A un grupo de control de 6 monos cynomolgus se le inyectó solución salina estéril al 0,9% por vía subcutánea tres veces a la semana durante la primera semana (días 1, 3 y 5), y posteriormente una vez a la semana durante las semanas 2-13.

Durante el período de estudio, se observó a los monos en busca de signos de mortalidad, observaciones clínicas y peso corporal, consumo cualitativo de alimentos, examen oftalmoscópico y electrocardiográfico, patología clínica y anatómica. La eutanasia programada de los animales se llevó a cabo el día 93 para los animales asignados a la necropsia terminal y el día 182 para los animales asignados a la necropsia de recuperación. Se tomó un panel completo de tejidos, se procesó en portaobjetos y se examinó microscópicamente para histopatología. Los protocolos descritos en el Ejemplo fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC).

Reducción del objetivo hepático*Análisis de ARN de genes objetivo*

El día 93, se extrajo el ARN del tejido hepático para el análisis de PCR en tiempo real de DGAT2 usando el conjunto de sonda de cebador mkDGAT2 (secuencia directa CCGCAAGGGCTTTGTGAA, designada en la presente como SEQ ID NO: 13, secuencia inversa TTCTCTCCAAAGGAGTACATGGG, designada en la presente como SEQ ID NO: 14, secuencia de la sonda CCTGCGCCATGGAGCCGAC, designada en la presente como SEQ ID NO: 15). Los resultados se presentan como porcentaje de inhibición del ARNm de DGAT2, con respecto al control de PBS, normalizado al gen interno CyclophilinA. Se obtuvieron resultados similares en la normalización con RIBOGREEN®. Como se muestra en la Tabla siguiente, el tratamiento con oligonucleótidos antisentido ISIS dio como resultado una reducción significativa del ARNm de DGAT2 en comparación con el control de solución salina estéril. Específicamente, el tratamiento con ISIS 484137 e ISIS 501861 dio como resultado una reducción significativa de la expresión del ARNm de DGAT2.

También se midieron los niveles de inhibición con oligonucleótidos seleccionados con el conjunto de sonda de cebador humano RTS2977_MGB. Como se presenta en la Tabla siguiente, el tratamiento con oligonucleótidos ISIS redujo significativamente los niveles de DGAT2. Específicamente, el tratamiento con ISIS 484137 e ISIS 501861 dio como resultado una reducción significativa de la expresión del ARNm de DGAT2.

Tabla 155

Porcentaje de inhibición de ARNm de DGAT2 en el hígado de mono cynomolgus con respecto al control de solución salina (conjunto de sonda de cebador mkDGAT2)

ISIS Nº	RIBOGREEN	CyclophilinA
484085	20	21
484129	54	52
484137	71	69
495576	70	66
501861	89	88
502194	26	29
525443	49	48
525612	35	43

Tabla 156

Porcentaje de inhibición de ARNm de DGAT2 en el hígado de mono cynomolgus con respecto al control de solución salina (conjunto de sonda de cebador RTS2977_MGB)

ISIS Nº	RIBOGREEN	CyclophilinA
501861	82	79
484137	63	58
525443	22	17

Análisis de ARN de genes de lípidos secundarios

También se realizó el análisis de la expresión génica de los genes de lípidos secundarios, DGAT1, ACC1, ACC2, FAS y SCD1 2. Los resultados se presentan en la tabla siguiente, expresados como % de expresión de cada gen en comparación con el control de PBS. Como se presenta en la tabla siguiente, el tratamiento con oligonucleótidos ISIS redujo significativamente los niveles de genes lipogénicos. Específicamente, el tratamiento con ISIS 484137 dio como resultado una reducción significativa de la expresión de ARNm.

Tabla 157

% de expresión de genes lipídicos

	DGAT1	ACC1	ACC2	FAS	SCD-1
solución salina estéril	100	100	100	100	100
ISIS 484129	85	95	95	122	64
ISIS 495576	82	66	59	65	40
ISIS 501861	140	69	67	51	22
ISIS 484085	118	122	86	281	123
ISIS 484137	81	99	77	115	51
ISIS 502194	103	91	81	114	63
ISIS 525443	118	87	75	57	25
ISIS 525612	170	106	96	83	42

Estudios de tolerabilidad

Mediciones de peso corporal

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la salud general de los animales, se midieron los pesos corporales con regularidad y se presentan en la Tabla a continuación. Los resultados indican que el efecto del tratamiento con oligonucleótidos antisentido sobre los pesos corporales estuvo dentro del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido. Específicamente, el tratamiento con ISIS 484137 fue bien tolerado en términos de peso corporal de los monos.

Tabla 158

Pesos corporales en el mono cynomolgus

	Día 1	Día 15	Día 29	Día 36	Día 50	Día 64	Día 78	Día 85
solución salina estéril	2734	2795	2775	2719	2743	2739	2807	2779
ISIS 484085	2759	2785	2822	2762	2815	2812	2910	2911
ISIS 484129	2780	2889	2906	2852	2918	2937	3043	3029
ISIS 484137	2756	2793	2847	2763	2850	2823	2906	2900
ISIS 495576	2748	2865	2905	2823	2869	2908	2996	2979
ISIS 501861	2702	2775	2797	2750	2775	2828	2893	2860

(continuación)

	Día 1	Día 15	Día 29	Día 36	Día 50	Día 64	Día 78	Día 85
ISIS 502194	2817	2886	2902	2840	2926	2929	3038	3045
ISIS 525443	2790	2835	2814	2767	2790	2772	2843	2859
ISIS 525612	2921	2962	2995	2937	3006	3020	3093	3166

Función hepática

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función hepática, se recogieron muestras de sangre de todos los grupos de estudio. Las muestras de sangre se recogieron mediante venopunción femoral el día 93, 48 horas después de la dosificación. Los monos se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la extracción de sangre. La sangre se recogió en tubos sin anticoagulante y se mantuvo a temperatura ambiente durante un mínimo de 30 min para la separación del suero. Luego, los tubos se centrifugaron para obtener suero. Los niveles de varios marcadores de función hepática se midieron usando un analizador químico Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Japón). Se midieron los niveles en suero de ALT y AST y los resultados se presentan en la Tabla siguiente, expresados en IU/l. La bilirrubina, un marcador de la función hepática, se midió de manera similar y se presenta en la Tabla siguiente, expresada en mg/dl. Los resultados indican que los oligonucleótidos antisentido no tuvieron ningún efecto sobre la función hepática fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido. Específicamente, el tratamiento con ISIS 484137 fue bien tolerado en términos de función hepática en monos.

Tabla 159

Marcadores de función hepática en suero de mono cynomolgus

	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	Bilirrubina (mg/dl)
solución salina estéril	40	42	0.20
ISIS 484085	57	52	0.15
ISIS 484129	43	43	0.16
ISIS 484137	52	57	0.16
ISIS 495576	56	45	0.15
ISIS 501861	70	67	0.16
ISIS 502194	88	54	0.16
ISIS 525443	56	45	0.23
ISIS 525612	38	37	0.23

Función renal

Para evaluar el efecto de los oligonucleótidos ISIS sobre la función renal, se recogieron muestras de sangre de todos los grupos de estudio. Las muestras de sangre se recogieron mediante venopunción femoral el día 93, 48 horas después de la dosificación. Los monos se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la extracción de sangre. La sangre se recogió en tubos sin anticoagulante y se mantuvo a temperatura ambiente durante un mínimo de 30 min para la separación del suero. Luego, los tubos se centrifugaron para obtener suero. Los niveles de BUN y creatinina se midieron usando un analizador químico Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Japón). Los resultados se presentan en la Tabla siguiente, expresados en mg/dl.

Los datos de la química del plasma indican que la mayoría de los oligonucleótidos ISIS no tuvieron ningún efecto sobre la función renal fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido. Específicamente, el tratamiento con ISIS 484137 fue bien tolerado en cuanto a la función renal de los monos.

Tabla 160

Niveles de BUN y creatinina (mg/dl) en monos cynomolgus

	BUN	Creatinina
solución salina estéril	25	0.87
ISIS 484085	26	0.94
ISIS 484129	21	0.81
ISIS 484137	24	0.94
ISIS 495576	22	0.92
ISIS 501861	25	0.90
ISIS 502194	27	0.86
ISIS 525443	26	1.08
ISIS 525612	23	0.98

Ejemplo 17: Efecto de ISIS 484137 dirigido a DGAT2 humana en monos cynomolgus

Se trataron monos *Cynomolgus* con ISIS 484137 para evaluar la seguridad de este oligonucleótido antisentido durante un período de dosificación de 13 semanas seguido de un período de recuperación de 13 semanas. Los protocolos descritos en el Ejemplo fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (IACUC) del Centro de Pruebas.

Tratamiento

Los monos tenían entre 2 y 4 años de edad y pesaban entre 2,3 y 3,7 kg. A cinco grupos de 6-10 monos *cynomolgus* asignados aleatoriamente se les inyectó por vía subcutánea oligonucleótido ISIS o solución salina estéril al 0,9% usando una aguja dosificadora de acero inoxidable y una jeringuilla de tamaño apropiado en uno de los cuatro sitios delineados en la espalda de los monos. Los monos recibieron dosis los días 1, 3, 5 y 7, y luego una vez a la semana durante un total de 13 semanas a niveles de dosis de 4 mg/kg, 8 mg/kg, 12 mg/kg o 40 mg/kg de ISIS 484137. A un grupo de control de 10 monos *cynomolgus* se le inyectó solución salina estéril al 0,9% por vía subcutánea usando el mismo régimen. La toxicocinética se evaluó en un sexto grupo de 14 animales (7 de cada sexo) al nivel de dosis de 8 mg/kg. La recuperación se evaluó en los controles y a los niveles de dosis de 12 mg/kg y 40 mg/kg de ISIS 484137 (2 por sexo).

Durante el período de estudio, se observó a los monos en busca de signos de mortalidad, observaciones clínicas y peso corporal, consumo cualitativo de alimentos, examen oftalmoscópico y electrocardiográfico, patología clínica y anatómica. La eutanasia programada de los animales se llevó a cabo el día 93 para los animales asignados a la necropsia terminal y el día 182 para los animales asignados a la necropsia de recuperación. Se tomó un panel completo de tejidos, se procesó en portaobjetos y se examinó microscópicamente para histopatología.

Mediciones de peso corporal y de órganos

Para evaluar el efecto de ISIS 484137 sobre la salud general de los animales, se midieron los pesos corporales con regularidad y se presentan en la Tabla siguiente. Los pesos de los órganos se midieron después de la eutanasia. 'n.d.' indica que no hay datos para ese punto temporal. Los resultados indican que el efecto del tratamiento con ISIS 484137 sobre el peso corporal y de los órganos estuvo dentro del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido. Específicamente, el tratamiento con ISIS 484137 fue bien tolerado en términos de peso corporal y de los órganos de los monos.

Tabla 161
Pesos corporales (g) de monos *cynomolgus*

	Dosis (mg/kg)	Día 93	Día 182
solución salina estéril	-	3035	3075
ISIS 484137	4	2848	n.d.
	8	2850	n.d.
	12	3125	3325
	40	3027	2875

Tabla 162
Pesos de órganos (g) de monos *cynomolgus* el día 93

	Dosis (mg/kg)	Cerebro	Glándula suprarrenal	Corazón	Riñón	Hígado	Bazo	Tiroides
solución salina estéril	-	67	0.46	10.8	12.6	60.0	4.1	0.4
ISIS 484137	4	67	0.52	9.7	13.2	60.8	3.9	0.3
	8	67	0.51	10.9	14.2	73.7	3.6	0.4
	12	69	0.56	10.1	14.0	65.1	3.2	0.3
	40	69	0.59	10.2	15.8	79.2	6.2	0.4

Homeostasis plasmática

Para evaluar el potencial de ISIS 484137 para producir la activación del complemento, se obtuvieron muestras de plasma una vez antes del inicio del tratamiento el día -7, luego después de la primera dosis el día 1 a las 4, 8 y 24 horas, y finalmente después de la última dosis el día 91 antes de la dosis y a las 4 horas para la determinación del producto de división del complemento Bb usando ELISA. También se obtuvieron muestras de suero para medir el complemento C5 el día -7, el día 1 (a las 24 horas después de la dosis), el día 91 (antes de la dosis y a las 24 horas después de la dosis) y para los animales en recuperación los días 121 y 182 usando un analizador de química clínica automatizado. Además, se extrajo sangre para análisis de coagulación el día 1 (4 horas después de la dosis) y el día 91 (antes de la dosis, 1, 4, 8 y 24 horas después de la dosis) y se evaluó usando un analizador de coagulación automatizado.

En el nivel de dosis de 40 mg/kg, se observaron indicaciones de activación de la vía alternativa como

aumentos agudos y transitorios en el complemento Bb (hasta 7 veces por encima del valor de referencial) a las 4 horas después de la dosis en los días 1 y 91. El complemento Bb luego volvió a los niveles de referencia a las 24 horas en el Día 1 o cerca de los niveles de referencia en el Día 91. No se observaron cambios significativos en el Complemento C5 durante el estudio. Se observaron prolongaciones leves y transitorias de APTT (hasta el 29%), con respecto a los controles, a las 4 a 8 horas después de dosis y luego disminuyeron a las 24 o 48 horas después de la dosis. Los aumentos transitorios agudos en el complemento Bb y el APTT observados después del tratamiento con ISIS 484137 fueron los típicos de los observados comúnmente en monos tratados con oligonucleótidos.

Función hepática

Para evaluar el efecto de ISIS 484137 sobre la función hepática, se recogieron muestras de sangre de todos los grupos de estudio los días 44, 93, 121 y 182 para determinar las transaminasas hepáticas y las funciones hepáticas. Se midieron los niveles en suero de ALT y AST y los resultados se presentan en la Tabla siguiente, expresados en IU/l. La bilirrubina, un marcador de la función hepática, se midió de manera similar y los resultados se presentan en la Tabla siguiente, expresados en mg/dl. ISIS 484137 no tuvo ningún efecto adverso sobre la función hepática fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido. 'n.d.' indica que no hay datos para ese punto temporal. Los resultados indican que el tratamiento con ISIS 484137 fue bien tolerado en términos de función hepática en monos.

Tabla 163

Niveles de ALT (IU/l) en suero de monos cynomolgus

	Dosis (mg/kg)	Día 44	Día 93	Día 182
solución salina estéril	-	43	36	36
ISIS 484137	4	31	38	n.d.
	8	33	31	n.d.
	12	32	40	27
	40	41	62	42

Tabla 164

Niveles de AST (IU/l) en suero de monos cynomolgus

	Dosis (mg/kg)	Día 44	Día 93	Día 121
solución salina estéril	-	54	65	41
ISIS 484137	4	33	53	n.d.
	8	50	53	n.d.
	12	29	71	31
	40	49	90	44

Tabla 165

Niveles de bilirrubina total mg/dl) en suero de monos cynomolgus

	Dosis (mg/kg)	Día 44	Día 93	Día 121	Día 182
solución salina estéril	-	0.20	0.25	0.23	0.20
ISIS 484137	4	0.17	0.20	n.d.	n.d.
	8	0.20	0.20	n.d.	n.d.
	12	0.20	0.35	0.20	0.20
	40	0.20	0.20	0.18	0.23

Función renal

Para evaluar el efecto de ISIS 484137 sobre la función renal, se recogieron muestras de sangre de todos los grupos de estudio los días 44, 93, 121 y 182. Los resultados se presentan en la Tabla siguiente, expresados en mg/dl.

Los datos de química sérica indican que ISIS 484137 no tuvo ningún efecto sobre la función renal fuera del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido. Se encontraron resultados similares con muestras de orina de los monos. Por lo tanto, el tratamiento con ISIS 484137 fue bien tolerado en términos de función renal de los monos.

Tabla 166

Niveles de albúmina (g/dl) en suero de monos cynomolgus

	Dosis (mg/kg)	Día 44	Día 93
solución salina estéril	-	4.2	4.1
ISIS 484137	4	4.2	4.1
	8	4.3	3.9
	12	3.8	4.0
	40	3.8	3.8

Tabla 167

Niveles de BUN (mg/dl) en suero de monos cynomolgus

	Dosis (mg/kg)	Día 44	Día 93	Día 121
solución salina estéril	-	23.7	22.5	23.0
ISIS 484137	4	18.0	17.7	n.d.
	8	20.0	21.0	n.d.
	12	22.0	22.0	21.0
	40	21.3	20.0	24.0

Tabla 168

Niveles de creatinina (mg/dl) en suero de monos cynomolgus

	Dosis (mg/kg)	Día 44	Día 93	Día 121	Día 182
solución salina estéril	-	128	81	120	93
ISIS 484137	4	129	138	n.d.	n.d.
	8	69	79	n.d.	n.d.
	12	183	153	79	84
	40	129	85	74	72

Toxicocinética plasmática

Después de la inyección subcutánea en monos, ISIS 484137 se absorbió rápidamente en la circulación sistémica con una T_{max} mediana (tiempo para alcanzar la C_{max} plasmática) que variaba entre 1 y 4 horas. La exposición máxima (C_{max}) y la exposición total (AUC_{0-48h}) dependieron de la dosis en el día 1, el día 7 y el día 91. Se observaron valores de AUC (área bajo la curva) similares entre el día 1 (después de una única dosis) y el día 91 (después de 16 dosis). Estos resultados indican una falta de acumulación en plasma de ISIS 484137 después de múltiples dosis. Los valores medios de depuración (CL/F_{0-48h}) después de la administración subcutánea en todos los niveles de dosis después de administraciones individuales o múltiples variaron entre 31,3 y 75,8 ml/h/kg y parecieron disminuir con dosis crecientes. La vida media de eliminación plasmática después de la distribución ($t_{1/2\lambda z}$) varió de 9,42 a 20,2 días después de las 13 semanas de tratamiento. Una revisión de los parámetros toxicocinéticos del plasma de ISIS 484137 no reveló diferencias de género. La tabla siguiente presenta los resultados. 'n.d.' significa 'no determinado'.

Tabla 169

Resumen de Toxicocinética plasmática en monos para ISIS 484137

Dosis (mg/kg)	Día	Número de animales	C_{max} (µg/ml)	T_{max} (hr)	AUC_{0-48h} (hr*µg/ml)	$t_{1/2\lambda z}$ (días)
4	1	6	15	1.5	59	n.d.
	91	6	7	3.0	53	n.d.
8	1	6	30	1.5	138	n.d.
	7	12	28	2.0	137	9.42
	91	6	19	2.0	127	n.d.
12	1	10	43	1.0	263	n.d.
	91	10	24	4.0	261	15.1
40	1	10	113	1.0	1030	n.d.
	91	10	92	1.0	1300	20.2

Toxicocinética tisular

Hubo un aumento dependiente de la dosis en las concentraciones de la corteza renal y el hígado por encima del aumento de 10 veces en la dosis de ISIS 484137. En base a las concentraciones tisulares medias de ISIS 484137 al final del tratamiento y después de la recuperación, las vidas medias tisulares estimadas fueron de 16,4 a 21,3 días y de 17,8 a 22,8 días en riñón e hígado, respectivamente, similares a las vidas medias tisulares determinadas después de 8 mg/kg de ISIS 484137. Estos descubrimientos también son consistentes con los valores estimados de vida media de eliminación terminal en plasma. La tabla siguiente presenta los resultados. 'n.d.' significa

'no determinado'.

La vida media en tejido (aproximadamente 2-3 semanas) observada respalda un régimen de dosificación clínica poco frecuente.

Tabla 170

Resumen de Toxicocinética tisular en monos para ISIS 484137

Dosis (mg/kg)	ISIS 484137 intacto (µg/g)					
	Día 3 (2 días después de la 1ª dosis)		Día 93 (2 días después de la última dosis)		Día 182 (91 días después de la última dosis)	
	Riñón	Hígado	Riñón	Hígado	Riñón	Hígado
4	n.d.	n.d.	610	221	n.d.	n.d.
8	594	84	889	406	n.d.	n.d.
12	n.d.	n.d.	1320	586	30	18
40	n.d.	n.d.	4220	993	233	66

Efectos proinflamatorios

Ninguno de los niveles de marcadores inflamatorios cambió más allá del intervalo esperado para los oligonucleótidos antisentido. Por lo tanto, el tratamiento con ISIS 484137 no provocó ninguna inflamación adversa y fue bien tolerado en los monos.

En resumen, el tratamiento de 13 semanas con ISIS 484137 fue clínicamente bien tolerado en dosis de hasta 40 mg/kg/semana. No hubo mortalidad durante el estudio y no hubo efectos relacionados con el tratamiento en los descubrimientos clínicos, pesos corporales, consumo de alimentos/apetito, exámenes oftalmoscópicos y electrocardiográficos, hematología, análisis de orina o niveles de complemento C3 durante el estudio. En general, los resultados del estudio indican que ISIS 484137 es el compuesto más potente y mejor tolerado de los probados para inhibir DGAT2 y es un candidato importante para el tratamiento de enfermedades metabólicas, como NAFLD y NASH.

Ejemplo 18: Estudio de fase I de aumento de dosis, doble ciego, controlado con placebo

En un centro de estudio se lleva a cabo un estudio de fase I de aumento de dosis, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y la farmacodinámica de dosis únicas y múltiples de ISIS 484137 administradas por vía subcutánea a voluntarios sanos con sobrepeso.

Protocolo de tratamiento

Se planea inscribir aproximadamente a 48 sujetos en el estudio: 16 sujetos en las cohortes de dosis individual y 32 sujetos en las cohortes de dosis múltiples. Los sujetos son hombres o mujeres sanos de 18 a 65 años inclusive, que han dado su consentimiento por escrito y pueden cumplir con todos los requisitos del estudio. El BMI de los voluntarios es de 29,0-38,0 kg/m² inclusive. Cualquier voluntario con anomalías clínicamente significativas en el historial médico está excluido del estudio. La solución ISIS 484137 o el placebo (solución salina estéril al 0,9%) es preparada por un farmacéutico no ciego o un delegado cualificado poco antes de su uso, usando una técnica aséptica. El personal del estudio, que no conoce la identidad del fármaco, administra el fármaco a los sujetos.

Hay 4 cohortes de dosis individual (Cohorte A-D) con 4 sujetos por cohorte aleatorizados 3:1 de ISIS 484137: placebo. La duración de la participación de cada sujeto es de aproximadamente 8 semanas, que incluye un período de selección de 4 semanas, una dosis individual y un período de evaluación posterior al tratamiento de 4 semanas. Los sujetos reciben una dosis individual de ISIS 484137 por administración subcutánea. La dosis del oligonucleótido antisentido para cada cohorte se presenta en la tabla siguiente.

Tabla 171

Régimen de dosificación de cohorte de dosis individual de ISIS 484137

Cohorte	Dosificación total (mg)
A	50
B	100
C	200
D	400

Hay 4 cohortes de dosis múltiples (Cohorte AA-DD) con 8 sujetos por cohorte aleatorizados 3:1 de ISIS 484137: placebo. La duración de la participación de cada sujeto es de aproximadamente 23 semanas, que incluye un período de selección de 4 semanas, un período de tratamiento de 6 semanas y un período de evaluación posterior al tratamiento de 13 semanas. Los sujetos reciben 3 dosis de ISIS 484137 por administración subcutánea durante la primera semana (días 1, 3 y 5) y posteriormente reciben una dosis subcutánea una vez a la semana durante las

siguientes 5 semanas (días 8, 15, 22, 29 y 36) para un total de 8 dosis. Los sujetos tienen visitas de seguimiento en el centro de estudio los días 37, 43, 50, 64, 78, 92, 106 y 127.

Tabla 172

Régimen de dosificación de cohorte de dosis múltiples de ISIS 484137

Cohorte	Dosis por administración(mg)	Dosis total(mg)
AA	100	800
BB	200	1600
CC	300	2400
DD	400	3200

Las muestras de sangre y orina se recogen con regularidad durante todo el estudio para análisis de seguridad, farmacocinética y farmacodinámica. La seguridad y tolerabilidad de ISIS 484137 se evalúa determinando la incidencia, la gravedad y la relación con la dosis de los eventos adversos, los signos vitales, el examen físico, los descubrimientos de ECG y los parámetros de laboratorio clínico. Los resultados de seguridad en sujetos que recibieron dosis de ISIS 484137 se comparan con los de sujetos que recibieron dosis de placebo.

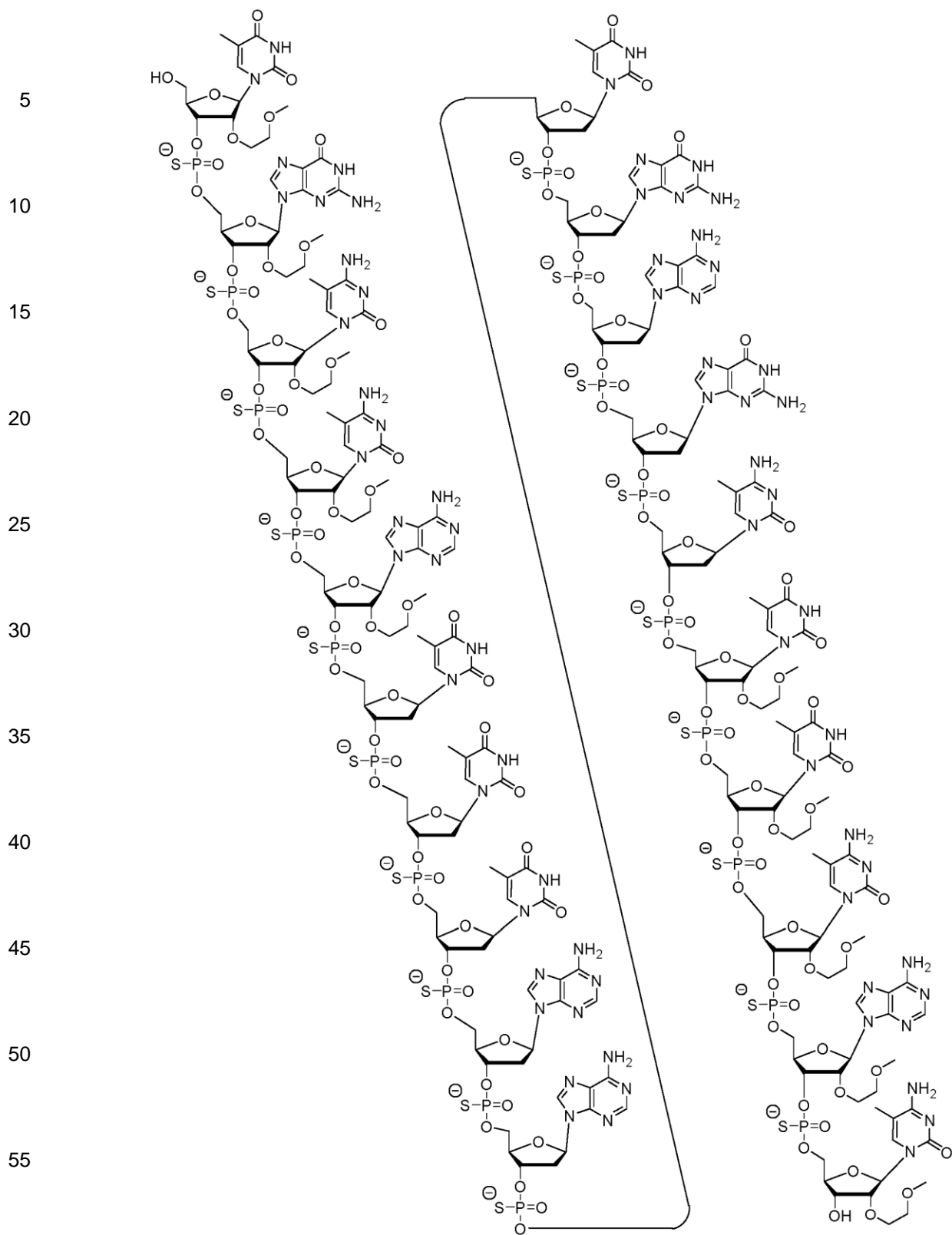
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto oligomérico que comprende o consiste de un oligonucleótido modificado de acuerdo con la fórmula siguiente: Tes Ges mCes Aes Tds Tds Tds Ads Ads Tds Gds Ads Gds mCds Tes Tes mCes Aes mCe (SEQ ID NO: 1423), en donde,

A = una nucleobase de adenina,
mC = una nucleobase de 5-metilcitosina,
G = una nucleobase de guanina,
T = una nucleobase de timina,
r = una fracción de azúcar modificado de 2'-O(CH₂)₂-OCH₃ furanosilo,
d = una fracción de azúcar de 2'-desoxifuransilo, y
s = un enlace internucleosídico de fosforotioato.

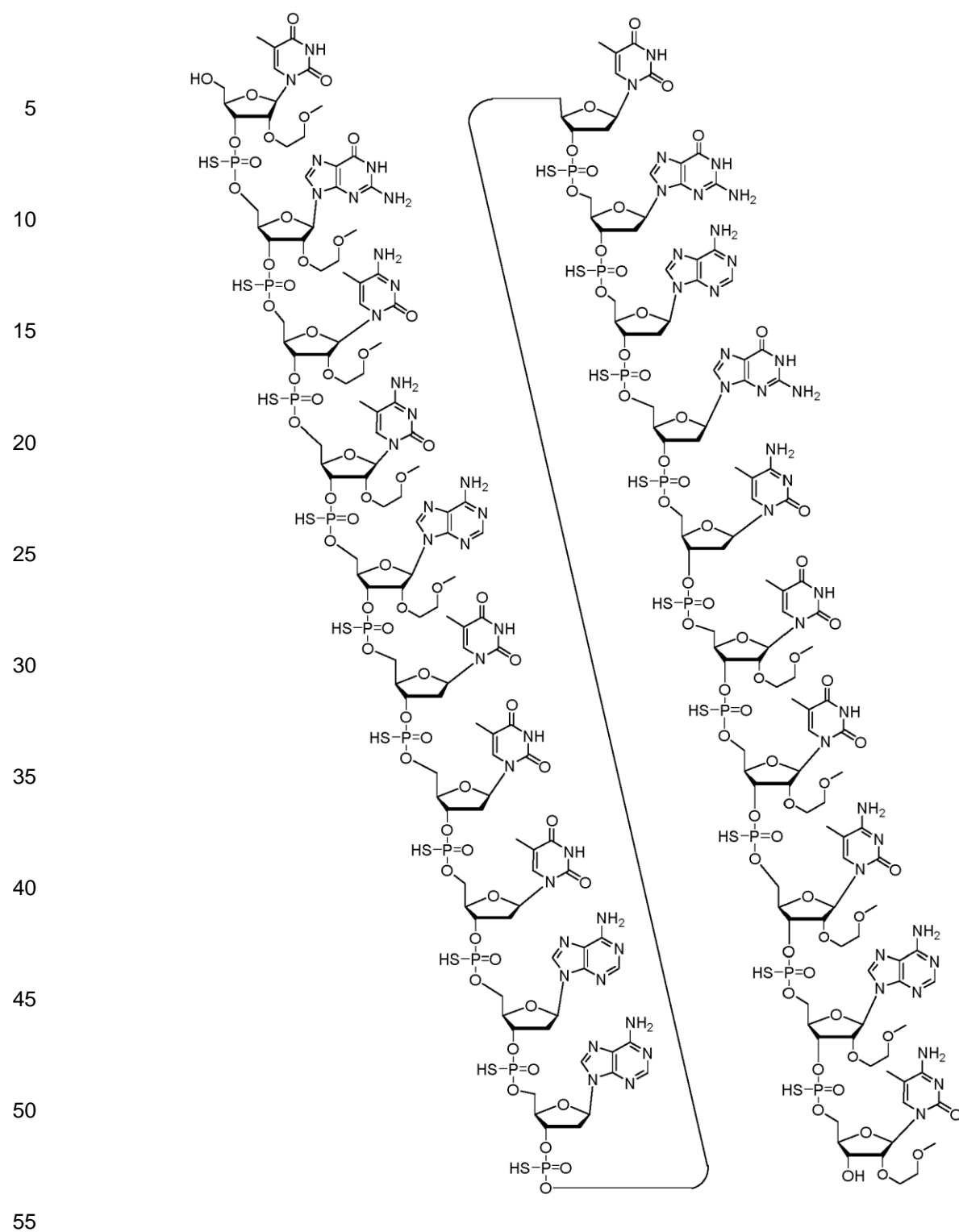
2. El compuesto oligomérico de la reivindicación 1, que comprende además un grupo conjugado, en donde opcionalmente el grupo conjugado es una fracción de GalNAc.

3. Un oligonucleótido modificado, en donde la forma de anión del oligonucleótido modificado tiene la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 1423).

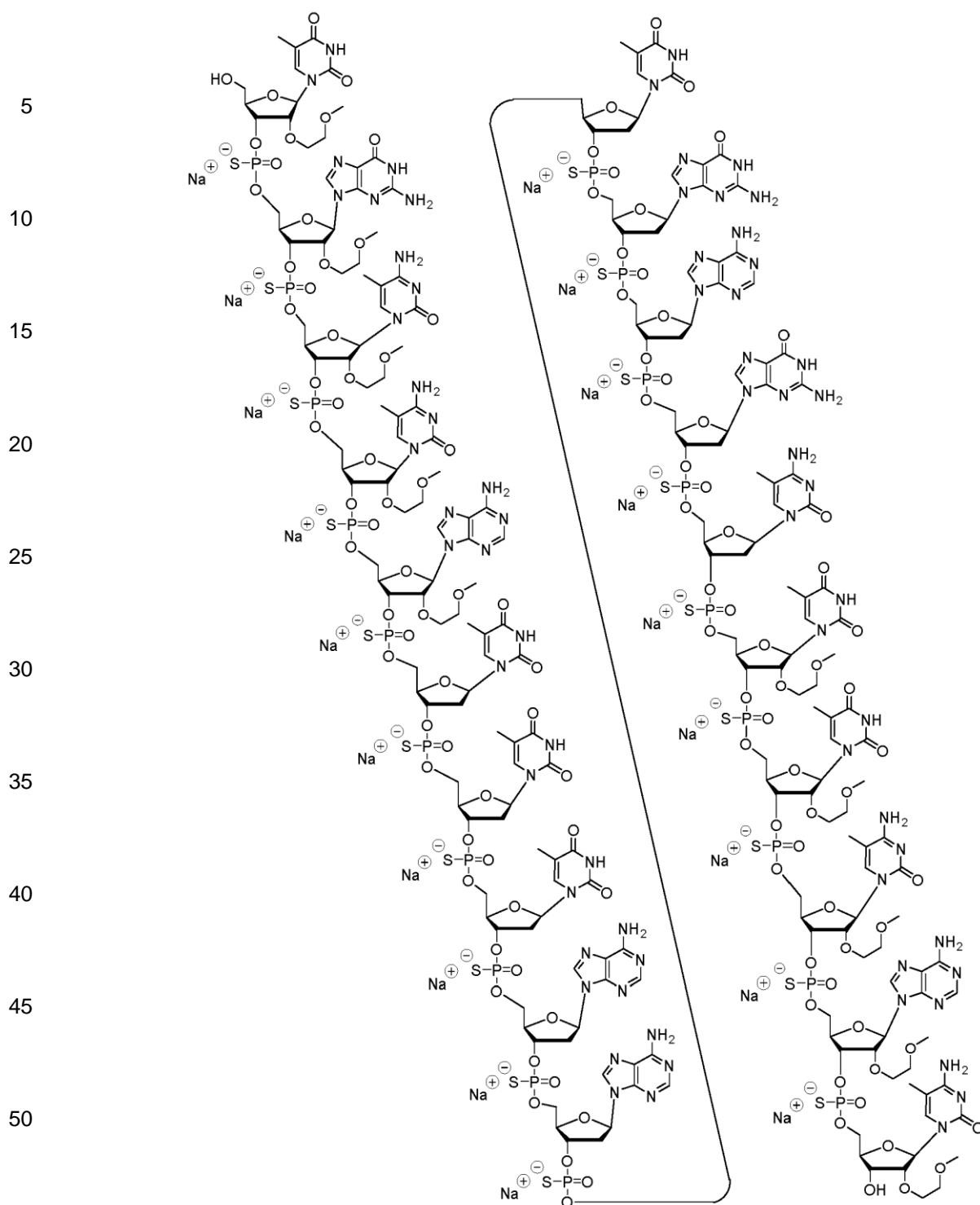
4. Un oligonucleótido modificado de acuerdo con la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 1423), o una sal del mismo.

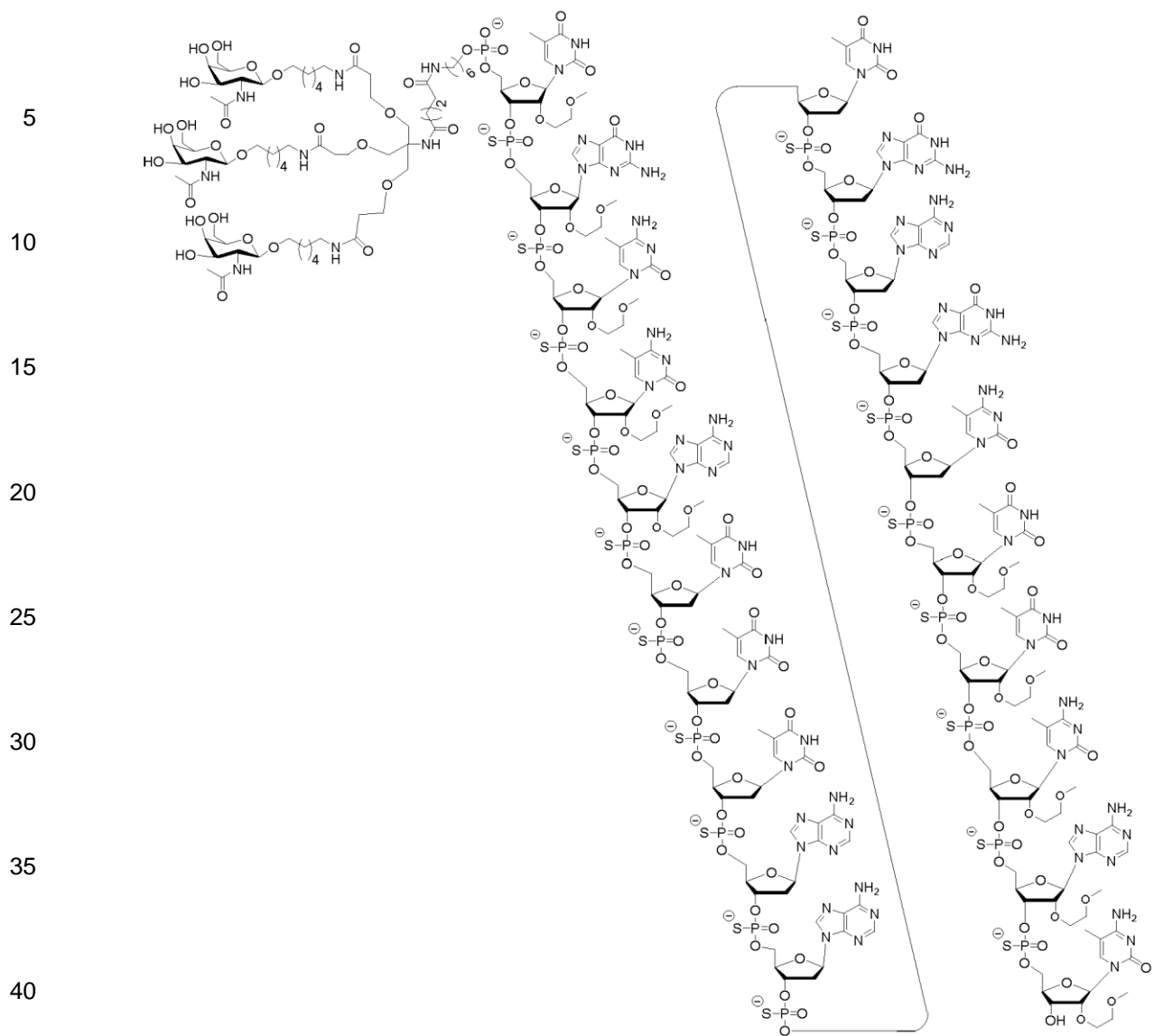
5. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 4, que es la sal de sodio o la sal de potasio.

6. Un oligonucleótido modificado de acuerdo con la siguiente estructura química:



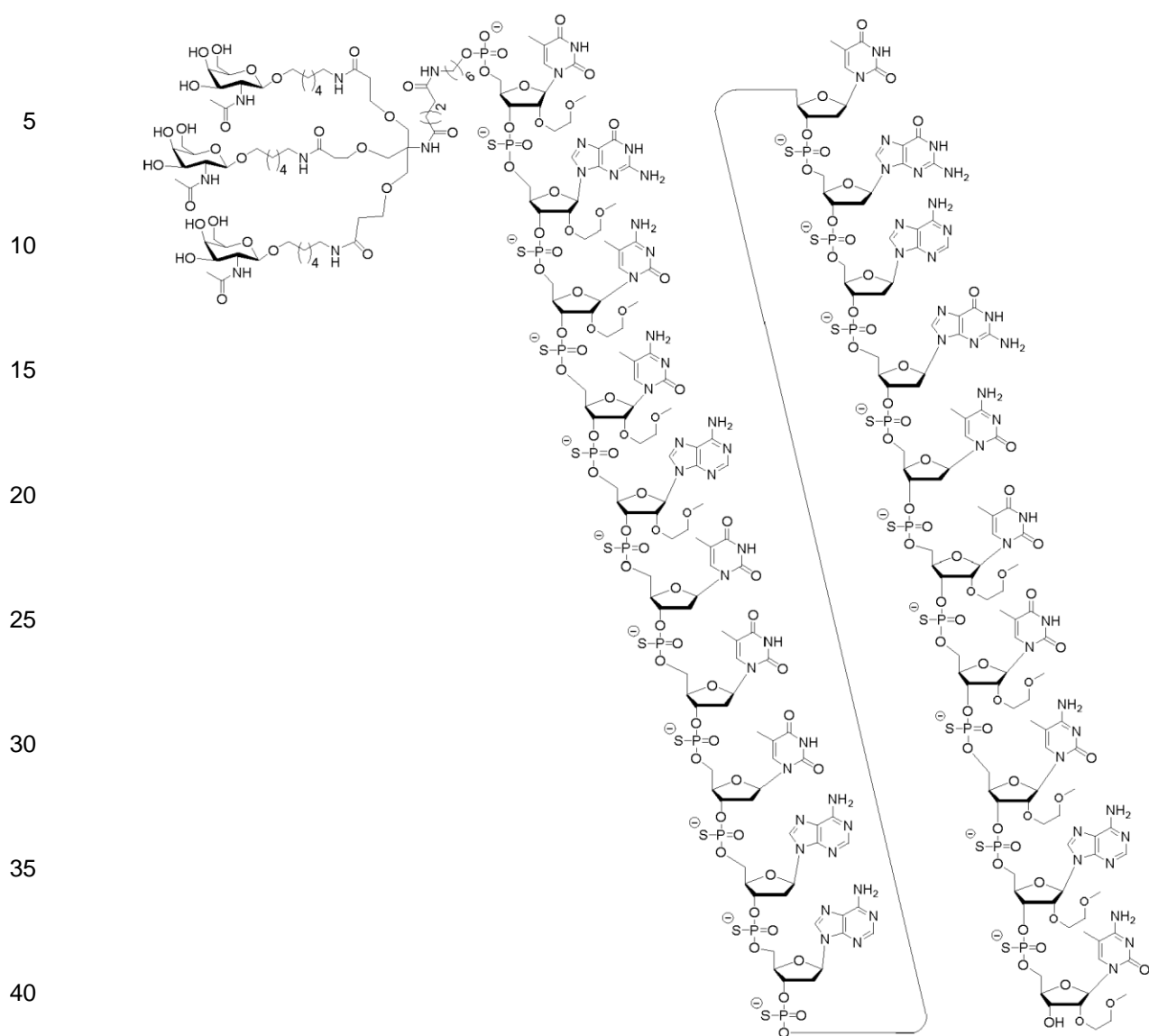
(SEQ ID NO: 1423).

7. Un compuesto oligomérico, en donde la forma de anión del compuesto oligomérico tiene la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 1423).

8. Un compuesto oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 1423), o una sal del mismo.

45 9. El compuesto oligomérico de la reivindicación 8, que es la sal de sodio o la sal de potasio.

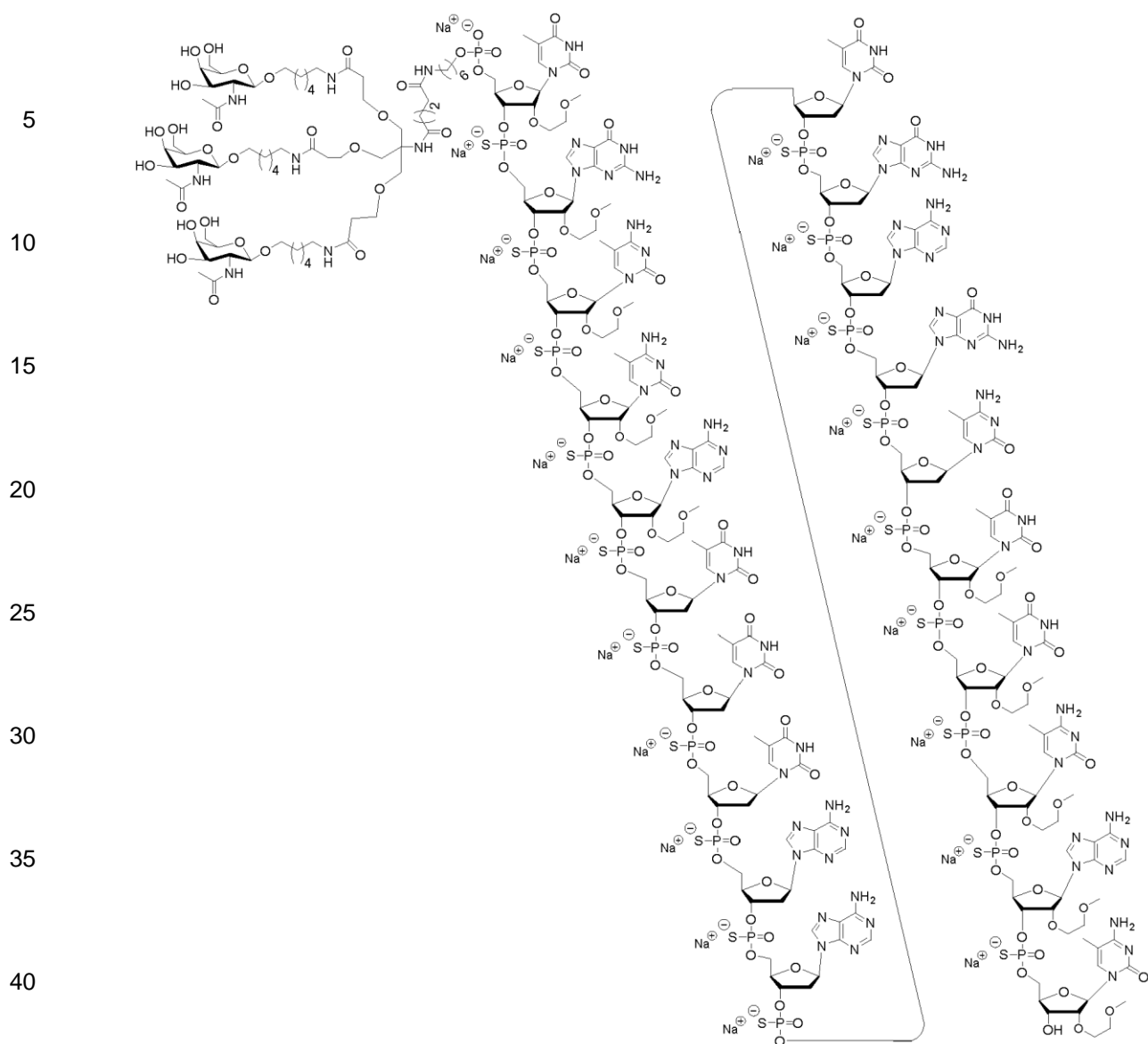
10. Un compuesto oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:

50

55

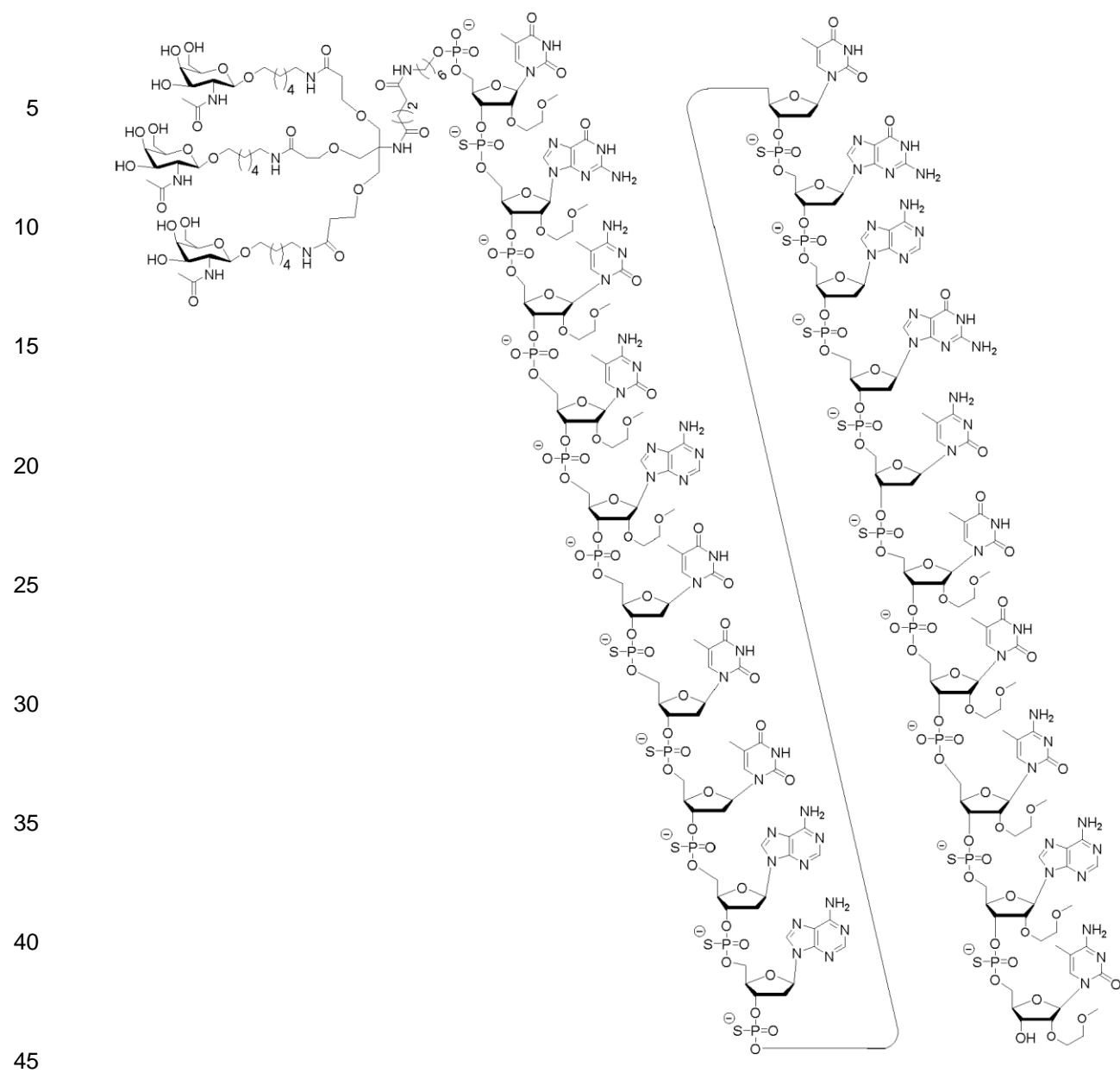
60

65



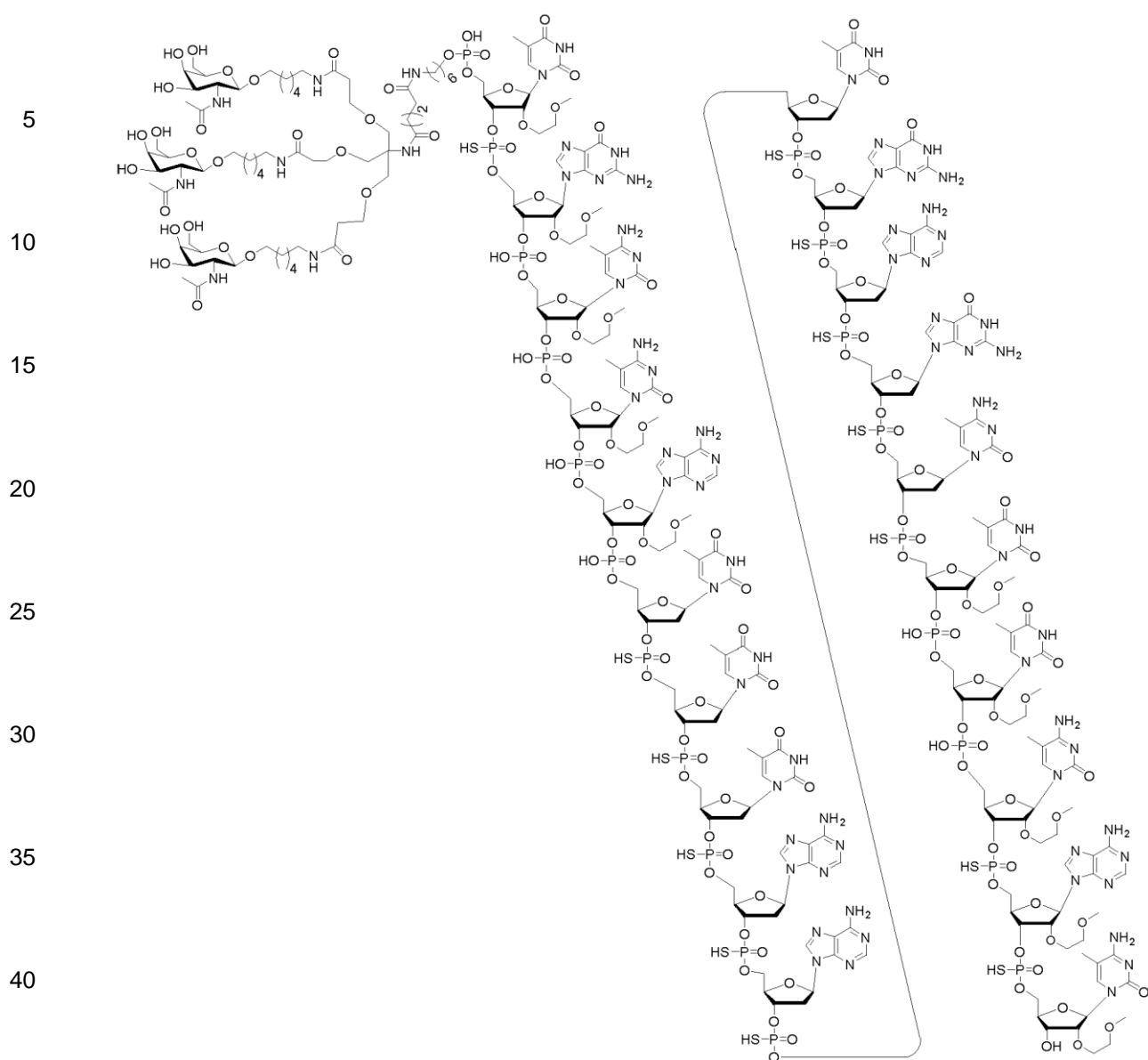
(SEQ ID NO: 143).

11. Un compuesto oligomérico, en donde la forma de anión del compuesto oligomérico tiene la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 1423).

12. Un compuesto oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:



45 (SEQ ID NO: 1423), o una sal del mismo.

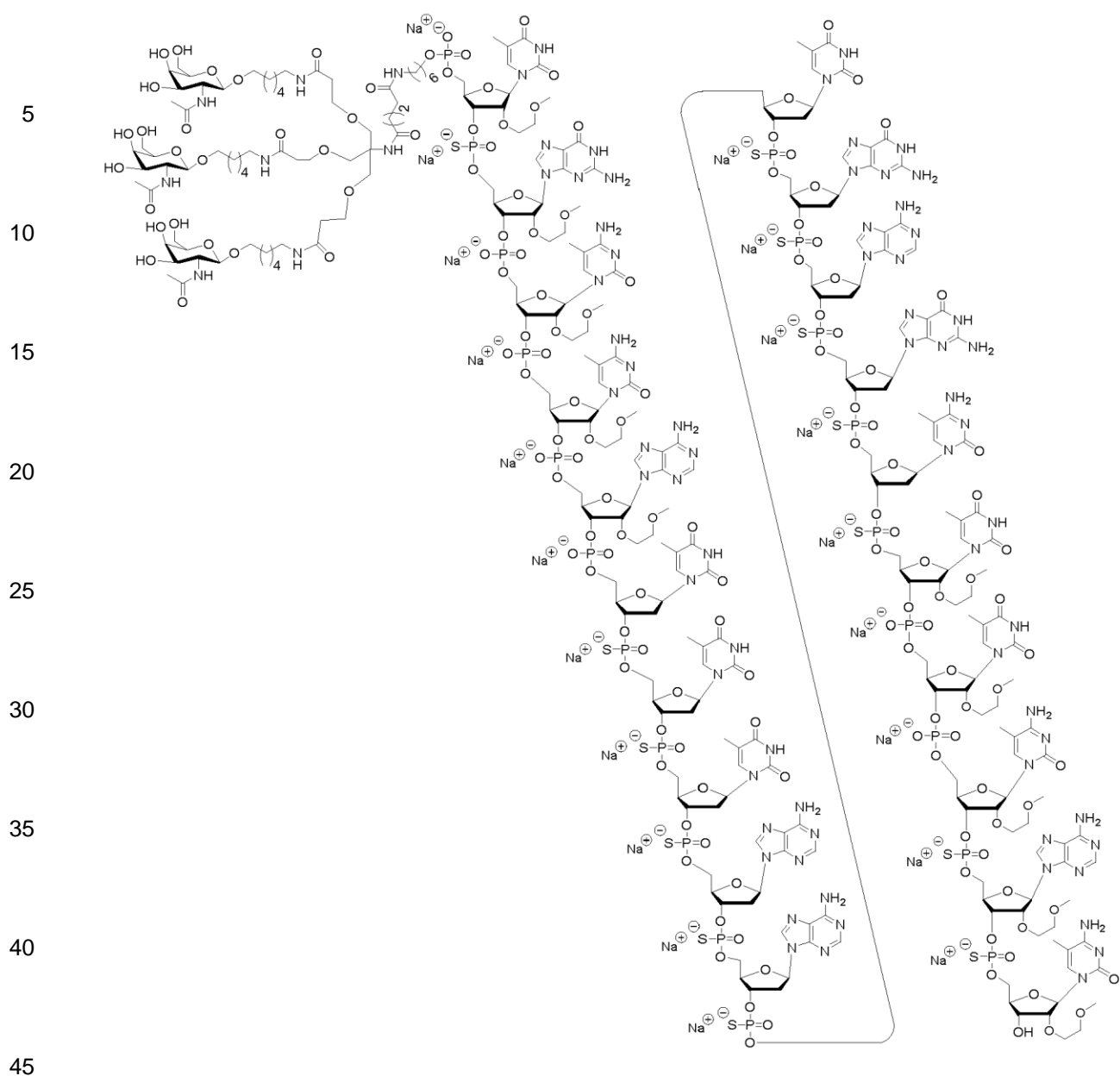
13. El compuesto oligomérico de la reivindicación 12, que es la sal de sodio o la sal de potasio.

50 14. Un compuesto oligomérico de acuerdo con la siguiente estructura química:

55

60

65



15. Una composición que comprende un compuesto oligomérico u oligonucleótido modificado de cualquier reivindicación anterior y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde opcionalmente el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable es solución salina tamponada con fosfato (PBS) o agua.

16. Una composición que comprende un compuesto oligomérico u oligonucleótido modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o la composición de la reivindicación 15, para su uso en terapia, opcionalmente para su uso en el tratamiento de NAFLD, NASH, lipodistrofia, o lipodistrofia parcial.

17. La composición para el uso de la reivindicación 16 para su uso en el tratamiento de NASH.