

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 905 257**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2014 E 18196106 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.12.2021 EP 3444350**

54 Título: **Métodos y composiciones para la inhibición específica de alfa-1 antitripsina mediante ARN bicatenario**

30 Prioridad:

03.07.2013 US 201361842551 P

16.10.2013 US 201361891548 P

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

07.04.2022

73 Titular/es:

DICERNA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

75 Hayden Avenue

Lexington, Massachusetts 02421, US

72 Inventor/es:

BROWN, BOB D. y

DUDEK, HENRYK T.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 905 257 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

Métodos y composiciones para la inhibición específica de alfa-1 antitripsina mediante ARN bicatenario

Campo de la invención

La presente invención se refiere a agentes de interferencia de ARN bicatenario para la modulación de la expresión del gen de α -1 antitripsina.

Antecedentes de la invención

La alfa-1 antitripsina (AAT o Serpina1) es un inhibidor de proteasa que pertenece a la superfamilia de las serpinas. Generalmente se conoce como inhibidor de tripsina en suero. La alfa-1 antitripsina también se conoce como inhibidor de proteinasa alfa-1 (A1PI) porque inhibe una amplia variedad de proteasas (Gettins PG. Chem Rev 102: 4751-804). Protege los tejidos de las enzimas de las células inflamatorias, especialmente de la elastasa de neutrófilos, y tiene un intervalo de referencia en sangre de 1,5 a 3,5 gramos/litro, pero pueden producirse niveles elevados muchas veces en caso de inflamación aguda (Kushner, Mackiewicz. Acute-phase glycoproteins: molecular biology, biochemistry and clinical applications (CRC Press) páginas 3-19). En ausencia de AAT, la elastasa de neutrófilos es libre de descomponer la elastina, lo que contribuye a la elasticidad de los pulmones, lo que resulta en complicaciones respiratorias tales como enfisema o EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) en adultos y cirrosis en adultos o niños. Las personas con mutaciones en una o ambas copias del gen de AAT pueden sufrir de deficiencia de alfa-1 antitripsina, que se presenta como un riesgo de desarrollar enfisema pulmonar o enfermedad hepática crónica debido a una actividad de la elastasa mayor a la normal en los pulmones y el hígado.

En los individuos afectados, la deficiencia de alfa-1 antitripsina es una deficiencia de alfa-1 antitripsina funcional de tipo silvestre. Sin embargo, en algunos casos que son relevantes para la presente invención, el individuo está produciendo cantidades significativas de alfa-1 antitripsina, pero una proporción de la proteína alfa-1 antitripsina que se está produciendo está mal plegada o contiene mutaciones que comprometen el funcionamiento de la proteína. En algunos casos, el individuo está produciendo proteínas mal plegadas que no pueden transportarse adecuadamente desde el sitio de síntesis al sitio de acción dentro del cuerpo.

La enfermedad hepática resultante de la deficiencia de alfa-1 antitripsina puede ser causada por este tipo de proteínas mal plegadas. Formas mutantes de alfa-1 antitripsina (por ejemplo, la variante común Piz, que alberga una mutación de glutamato por lisina en la posición 342 (posición 366 en forma preprocesada)) se producen en las células hepáticas (los hepatocitos en el hígado suelen producir una gran cantidad de AAT circulante), y en la configuración mal plegada, tales formas no se transportan fácilmente fuera de las células. Esto conduce a una acumulación de proteína mal plegada en las células del hígado (hepatocitos, en los que aquellos con la mayor carga de proteína Z mutante pueden sufrir una cascada de daño intracelular que finalmente resulta en apoptosis; este ciclo crónico de apoptosis y regeneración hepatocelular puede conducir a fibrosis y lesión de órganos) y puede causar una o más enfermedades o trastornos del hígado que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad hepática crónica, inflamación hepática, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular.

Actualmente existen pocas opciones para el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática asociada con deficiencia de alfa-1 antitripsina, y tales opciones incluyen la vacunación contra la hepatitis, cuidados de apoyo y evitar agentes nocivos (por ejemplo, alcohol y AINE), ninguno de los cuales proporciona una terapia dirigida. El reemplazo de alfa-1 antitripsina no tiene impacto sobre la enfermedad hepática en estos pacientes, pero el trasplante de hígado puede ser efectivo.

Los agentes de ARN bicatenario (ARNbc) que poseen longitudes de cadena de 25 a 35 nucleótidos se han descrito como inhibidores eficaces de la expresión génica diana en células de mamíferos (Rossi et al., solicitudes de patente de los Estados Unidos Nos. 2005/0244858 y US 2005/0277610). Se cree que los agentes de ARNbc de tal longitud son procesados por la enzima Dicer de la vía de ARN de interferencia (ARNi), lo que lleva a dichos agentes a denominarse agentes de "ARNic del sustrato Dicer" ("ARNic de Dicer"). Se describieron previamente estructuras modificadas adicionales de agentes de ARNbc (Rossi et al., solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2007/0265220). También se han descrito recientemente formas extendidas efectivas de sustratos de Dicer (Brown, documentos US 8.349.809 y US 2010/0173974).

Los documentos US2005/137153A (McSwiggen et al.) y WO2012/178033 (Alnylam Pharmaceuticals, Inc.) divulgan agentes de ARNbc de interferencia dirigidos a diversas regiones del ARNm de α -1 antitripsina. El documento WO2014/190137 también a nombre de Alnylam Pharmaceuticals, Inc. divulga agentes de ARNbc de interferencia dirigidos al ARNm de α -1 antitripsina, pero solo es técnica anterior de acuerdo con el artículo 54 (3) de EPC en la medida en que tiene derecho a su fecha de prioridad más temprana.

Breve resumen de la invención

La presente invención ahora proporciona ARNbc que comprenden una cadena sentido y una cadena antisentido, en los que

- (i) la cadena antisentido tiene 19-35 nucleótidos de longitud y es complementaria a una secuencia diana contigua de ARNm de α -1 antitripsina de 19 nucleótidos de longitud como se establece en la SEQ ID NO: 1547;
- (ii) el ARNbc comprende uno o más nucleótidos modificados y
- (iii) el extremo terminal 3' de la cadena sentido está unido al extremo terminal 5' de la cadena antisentido por un tetrabucle monocatenario de nucleótidos,
- 5 de manera que el ARNbc es capaz de reducir la expresión del ARNm de α -1 antitripsina cuando se introduce en una célula de mamífero.
- Los ácidos nucleicos de la invención son capaces de reducir la expresión de un gen de α -1 antitripsina diana en una célula, ya sea *in vitro* o en un sujeto mamífero.
- 10 En una realización, el ARNbc tiene una región dúplex que tiene 19-21 pares de bases, 21-25 pares de bases o al menos 25 pares de bases de longitud.
- En otra realización, la segunda cadena de oligonucleótidos incluye 1-5 nucleótidos monocatenarios en su extremo terminal 3'.
- 15 En una realización adicional, la primera cadena tiene una longitud de 25 a 35 nucleótidos. Opcionalmente, la segunda cadena tiene una longitud de 25 a 35 nucleótidos.
- En otra realización, la segunda cadena de oligonucleótidos es complementaria a la secuencia de ADNc de α -1 antitripsina diana del GenBank acceso No. NM_000295.4 a lo largo de como máximo 27 nucleótidos de la longitud de la segunda cadena de oligonucleótidos.
- En una realización, el ARNbc comprende un nucleótido modificado.
- 20 Opcionalmente, el residuo de nucleótido modificado es del grupo que consiste en 2'-O-metilo, 2'-metoxietoxi, 2'-flúor, 2'-alilo, 2'-O-[2-(metilamino)-2-oxoetil], 4'-tio, 4'-CH₂-O-2'-puente, 4'-(CH₂)₂-O-2'-puente, 2'-LNA, 2'-amino y 2'-O-(N-metilcarbamato).
- En una realización adicional, partiendo del primer nucleótido (posición 1) en el extremo terminal 3' de la primera cadena de oligonucleótidos, la posición 1, 2 o 3 se sustituye con un nucleótido modificado. Opcionalmente, el residuo de nucleótido modificado del extremo terminal 3' de la primera cadena es un desoxirribonucleótido, un aciclonucleótido o una molécula fluorescente. En determinadas realizaciones, la posición 1 del extremo terminal 3' de la primera cadena de oligonucleótidos es un desoxirribonucleótido.
- 25 En una realización, la primera cadena tiene 25 nucleótidos de longitud y la segunda cadena tiene 27 nucleótidos de longitud. Opcionalmente, el extremo terminal 3' de la primera cadena y el extremo terminal 5' de la segunda cadena forman un extremo romo.
- 30 En una realización adicional, cada una de las cadenas primera y segunda tiene una longitud que es de al menos 26 nucleótidos.
- En una realización, los nucleótidos de los 1 a 5 nucleótidos monocatenarios del extremo terminal 3' de la segunda cadena incluyen un nucleótido modificado. Opcionalmente, el nucleótido modificado es un ribonucleótido 2'-O-metilo.
- 35 En una realización relacionada, todos los nucleótidos de los 1 a 5 nucleótidos monocatenarios del extremo terminal 3' de la segunda cadena son nucleótidos modificados. En determinadas realizaciones, los 1-5 nucleótidos monocatenarios del extremo terminal 3' de la segunda cadena tienen 1-4 nucleótidos de longitud, 1-3 nucleótidos de longitud o 1-2 nucleótidos de longitud. En una realización relacionada, los 1-5 nucleótidos monocatenarios del extremo terminal 3' de la segunda cadena tienen dos nucleótidos de longitud e incluyen un ribonucleótido modificado con 2'-O-metilo.
- 40 En determinadas realizaciones, la segunda cadena de oligonucleótidos incluye un patrón de modificación de AS-M1 por AS-M84, AS-M88 a AS-M96, AS-M210, AS-M1* a AS-M84*, AS-M88* a AS-M96* o AS-M210*.
- Opcionalmente, la primera cadena de oligonucleótidos incluye un patrón de modificación de SM1 a SM119 o SM250 a SM252.
- 45 En una realización adicional, cada una de las cadenas primera y segunda tiene una longitud que es de al menos 26 y como máximo de 30 nucleótidos.
- Opcionalmente, Dicer escinde endógenamente el ARNbc en la célula. En determinadas realizaciones, un ARNbc de la invención incluye al menos un análogo de nucleobase desbloqueado (UNA). Opcionalmente, al menos un UNA está ubicado en una región saliente 3', una región saliente 5', o ambas regiones del ARNbc, opcionalmente en la cadena guía del ARNbc.
- 50 En algunas realizaciones, un ARNbc de la invención se une a un policonjugado dinámico (DPC). En realizaciones adicionales, un ARNbc de la invención se administra con un DPC, en el que opcionalmente el ANbc y DPC no están unidos.

En algunas realizaciones, un ARNbc de la invención se une a una fracción de GalNAc (opcionalmente, una fracción de GalNAc de tres antenas) y/o al colesterol o un ligando dirigido al colesterol.

En ciertas realizaciones, la cantidad de ARNbc suficiente para reducir la expresión del gen diana es 1 nanomolar o menos, 200 picomolar o menos, 100 picomolar o menos, 50 picomolar o menos, 20 picomolar o menos, 10 picomolar o menos, 5 picomolar o menos, 2, picomolar o menos o 1 picomolar o menos en el entorno de la célula.

En una realización, el ARNbc posee mayor potencia que un ARNc de 21 mer dirigido a al menos 19 nucleótidos idénticos del ARNm de α -1 antitripsina diana para reducir la expresión de ARNm de α -1 antitripsina diana cuando se analiza *in vitro* en una célula de mamífero a una concentración eficaz en el entorno de una célula de 1 nanomolar o menos. En determinadas realizaciones, la eficacia y/o potencia de eliminación se mide a una concentración de 1 nanomolar, 200 picomolar, 100 picomolar, 50 picomolar, 20 picomolar, 10 picomolar, 5 picomolar, 2 picomolar o 1 picomolar en el entorno de una célula.

En otra realización, el ARNbc es suficientemente complementario a la secuencia de ARNm de α -1 antitripsina diana para reducir la expresión de ARNm diana de α -1 antitripsina en una cantidad (expresada en %) que es al menos 10%, al menos 50%, al menos 80-90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% cuando el ANbc se introduce en una célula de mamífero.

En una realización, un nucleótido de la segunda o primera cadena se sustituye por un nucleótido modificado que dirige la orientación de la escisión con Dicer.

Opcionalmente, el ARNbc incluye un desoxirribonucleótido, un didesoxirribonucleótido, un aciclonucleótido, una 3'-desoxiadenosina (cordicepina), una 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), una 2',3'-didesoxiinosina (ddl), una 2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (3TC), una 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxitimidina (d4T), un nucleótido monofosfato de 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), una 2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (3TC) y un nucleótido monofosfato de 2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxitimidina (d4T), un 4-tiouracilo, un 5-bromouracilo, un 5-yodouracilo, un 5-(3-aminoalil)-uracilo, un ribonucleótido 2'-O-alquilo, un ribonucleótido 2'-O-metilo, un ribonucleótido 2'-amino, un ribonucleótido 2'-fluoro, o un ácido nucleico bloqueado.

En determinadas realizaciones, el ARNbc incluye una modificación de la cadena principal de fosfato que es un fosfonato, un fosforotioato o un fosfotriéster.

En una realización, el ARNbc incluye un ácido morfolinonucleico o un ácido peptídico nucleico (PNA).

En un aspecto, la invención proporciona un ARNbc de la invención para su uso en la reducción de la expresión de un gen de α -1 antitripsina diana en una célula de mamífero que implica el contacto con una célula de mamífero *in vitro* con un ARNbc de la invención en una cantidad suficiente para reducir la expresión de un ARNm de α -1 antitripsina diana en la célula.

En una realización, la expresión de ARNm de α -1 antitripsina diana se reduce en al menos un 10%, al menos un 50% o al menos un 80-90%. Opcionalmente, los niveles de ARNm de α -1 antitripsina se reducen en al menos un 90% al menos 8 días después de que la célula se ponga en contacto con el ARNbc. En determinadas realizaciones, los niveles de ARNm de α -1 antitripsina se reducen en al menos un 70% al menos 10 días después de que la célula se ponga en contacto con el ARNbc.

En un aspecto, la invención proporciona un ARNbc de la invención para su uso en la reducción de la expresión de un ARNm de α -1 antitripsina diana en un mamífero que implica la administración de un ácido nucleico de la invención a un mamífero en una cantidad suficiente para reducir la expresión de un ARNm de α -1 de antitripsina diana en el mamífero.

En determinadas realizaciones, el ácido nucleico se formula en una nanopartícula lipídica (LNP). En una realización, el ARNbc se administra en una dosis que es de 1 microgramo a 5 miligramos por kilogramo de mamífero por día, 100 microgramos a 0,5 miligramos por kilogramo, 0,001 a 0,25 miligramos por kilogramo, 0,01 a 20 microgramos por kilogramo, 0,01 a 10 microgramos por kilogramo, 0,10 a 5 microgramos por kilogramo o 0,1 a 2,5 microgramos por kilogramo.

En determinadas realizaciones, el ácido nucleico posee mayor potencia que los ARNc de 21 mer dirigidos a al menos 19 nucleótidos idénticos del ARNm de α -1 antitripsina diana para reducir la expresión de ARNm de α -1 antitripsina diana cuando se analiza *in vitro* en una célula de mamífero a una concentración eficaz en el entorno de una célula de 1 nanomolar o menos. En determinadas realizaciones, la eficacia y/o potencia de eliminación se mide a una concentración de 1 nanomolar, 200 picomolar, 100 picomolar, 50 picomolar, 20 picomolar, 10 picomolar, 5 picomolar, 2 picomolar o 1 picomolar en el entorno de una célula.

En otra realización, los niveles de ARNm de α -1 antitripsina se reducen en un tejido del mamífero en al menos un 70% al menos 3 días después de que se administre el ANbc al mamífero. Opcionalmente, el tejido es tejido hepático.

En determinadas realizaciones, la administración incluye inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión, inyección subcutánea, administración transdérmica, aerosol, rectal, vaginal, tópica, oral o inhalada.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona un ARNbc de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno hepático en un sujeto que implica la administración de un ARNbc de la invención al sujeto en una cantidad suficiente para tratar o prevenir la enfermedad o trastorno hepático en el sujeto.

En una realización, la enfermedad o trastorno hepático es una enfermedad hepática crónica, inflamación hepática, cirrosis, fibrosis hepática o carcinoma hepatocelular. Opcionalmente, el sujeto es un ser humano.

- 10 En un aspecto adicional, la invención proporciona una formulación que contiene un ARNbc de la invención presente en una cantidad eficaz para reducir los niveles de ARNm de α -1 antitripsina diana cuando el ácido nucleico se introduce en una célula de mamífero *in vitro* en al menos un 10%, al menos un 50% o al menos un 80-90%.

- 15 En una realización, la cantidad eficaz es 1 nanomolar o menos, 200 picomolar o menos, 100 picomolar o menos, 50 picomolar o menos, 20 picomolar o menos, 10 picomolar o menos, 5 picomolar o menos, 2, picomolar o menos o 1 picomolar o menos en el entorno de la célula. En determinadas realizaciones, la eficacia de la eliminación se mide a una concentración de 1 nanomolar, 200 picomolar, 100 picomolar, 50 picomolar, 20 picomolar, 10 picomolar, 5 picomolar, 2 picomolar o 1 picomolar en el entorno de una célula.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona una formulación que incluye el ARNbc de la invención presente en una cantidad eficaz para reducir los niveles de ARNm de α -1 antitripsina diana cuando el ARNbc se introduce en una célula de un sujeto mamífero en al menos un 10%, al menos 50% o al menos 80-90%. Opcionalmente, la cantidad efectiva es una dosis de 1 microgramo a 5 miligramos por kilogramo del sujeto por día, 100 microgramos a 0,5 miligramos por kilogramo, 0,001 a 0,25 miligramos por kilogramo, 0,01 a 20 microgramos por kilogramo, 0,01 a 10 microgramos por kilogramo, 0,10 a 5 microgramos por kilogramo, o 0,1 a 2,5 microgramos por kilogramo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una célula de mamífero *in vitro* que contiene un ácido nucleico de la invención.

- 25 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un ARNbc de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición que posee actividad inhibidora de α -1 antitripsina que consiste esencialmente en un ARNbc de la invención.

Breve descripción de los dibujos

- 30 La Figura 1 muestra las estructuras de ejemplos de agentes de ARNbcD que se dirigen a un sitio en el ARN de α -1 antitripsina al que se hace referencia en el presente documento como el sitio diana de " α -1 antitripsina-506". MAYUSCULAS = ARN sin modificar, minúsculas = ADN, **Negrita** = nucleótidos de pares de bases con errores de emparejamiento; las puntas de flecha indican los sitios proyectados de escisión de la enzima Dicer; la línea discontinua indica las secuencias de la cadena sentido (cadena superior) correspondientes al sitio de escisión proyectado de Argonauta 2 (Ago2) dentro de la secuencia de α -1 antitripsina diana.

- 35 Las Figuras 2A a 2D presentan datos de cribado primario que muestran la eliminación mediada por ARNbcD de α -1 antitripsina humana (Figuras 2A y 2B) y α -1 antitripsina de ratón (Figuras 2C y 2D) en células humanas (Huh7) y de ratón (AML12), respectivamente. Para cada ARNbcD probado, se analizaron dos amplicones qPCR independientes (en células humanas, se analizaron los amplicones "462-563" y "1811-1910", mientras que en las células de ratón se analizaron los amplicones "331-462" y "1532-1662").

- 40 Las Figuras 3A a 3H muestran histogramas de las eficacias inhibidoras de la α -1 antitripsina humana y de ratón observadas para los ARNbcD indicados. "P1" indica la fase 1 (cribado principal), mientras que "P2" indica la fase 2. En la fase 1, los ARNbcD se probaron a 1 nM en el entorno de células Huh7 (ensayos de células humanas; Figuras 3A a 3D) o células de ratón (ensayos de células AML12; Figuras 3E a 3H). En la fase 2, los ARNbcD se probaron a 1 nM, 0,1 nM y 0,03 nM en el entorno de las células Huh7. Las barras individuales representan niveles promedio de α -1 antitripsina humana (Figuras 3A a 3D) o de ratón (Figuras 3E a 3H) observados por triplicado, con errores estándar mostrados. Los niveles de α -1 antitripsina humana se normalizaron a los niveles de HPRT y SFRS9, mientras que los niveles de α -1 antitripsina de ratón se normalizaron a los niveles de HPRT y Rpl23.

- 45 Las Figuras 4A a 4F presentan datos que muestran los niveles de eliminación de α -1 antitripsina observados para 24 secuencias dúplex dirigidas a α -1 antitripsina que poseen un intervalo de modificaciones 2'-O-metilo de la cadena guía y un patrón de modificación 2'-O-metilo de una sola cadena pasajera, como se muestra en

Figuras 4A y 4B. Los gráficos de barras de las Figuras 4C a 4F muestran datos de eficacia para los 24 ARNbcD independientes que se dirigen a la α -1 antitripsina a través de diferentes patrones de modificación de la cadena guía de 2'-O-metilo indicada (antisentido) en células Huh7 humanas a 0,03 nM, 0,1 nM y en 1 nM.

Las Figuras 5A a 5H presentar los datos obtenidos en un cribado dúplex modificado expandido. Las Figuras 5A a 5D representan patrones de modificación de 2'-O-metilo de las cadenas pasajeras y guía de los dúplex probados (con la Figura 5D mostrando patrones de modificación de cadenas individuales), mientras que las Figuras 5E a 5H muestran histogramas de la eficacia inhibidora de la α -1 antitripsina humana observada para los ARNicD indicados en células humanas. "P4" indica la fase 4 (cribado dúplex modificado expandido). En el cribado de modificación expandida, los ARNicD se probaron a 0,03 nM, 0,1 nM y 1 nM en el entorno de células Huh7 humanas. Las barras individuales representan los niveles promedio de α -1 antitripsina humana observados por triplicado, con errores estándar mostrados. Los niveles de α -1 antitripsina humana se normalizaron a los niveles de HPRT y SFRS9.

Las Figuras 6A y 6B demuestran la robusta eficacia de eliminación de α -1 antitripsina de las formas "extendidas" de la cadena guía de ARNicD dirigidos a α -1 antitripsina. La Figura 6A muestra las secuencias específicas de cada uno de los ocho ARNicD extendidos probados (las SEQ ID NO correspondientes se indican a la derecha para las secuencias sentido y antisentido, respectivamente). La Figura 6B muestra las curvas de CI_{50} obtenidas para cada una de las ocho formas "extendidas" de cadena guía de ARNicD que se dirigen a la α -1 antitripsina que se probaron ("C121" representa un ARNicD de control que no se dirige a la α -1 antitripsina).

Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a composiciones que contienen ácidos nucleicos, por ejemplo ARN bicatenario ("ARNbc"), y métodos para prepararlos, que son capaces de reducir el nivel y/o expresión del gen de α -1 antitripsina *in vivo* o *in vitro*. Una de las cadenas del ARNbc contiene una región de secuencia de nucleótidos que tiene una longitud que varía de 19 a 35 nucleótidos que puede dirigir la destrucción y/o la inhibición de la traducción del transcrito de α -1 antitripsina diana. Esta cadena es complementaria a una secuencia contigua de 19 nucleótidos como se establece en la SEQ ID NO: 1547 en este documento.

Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el significado comúnmente entendido por una persona experta en la técnica a la que pertenece esta invención. Las siguientes referencias proporcionan a un experto una definición general de muchos de los términos utilizados en esta invención: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2a ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5a Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); y Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se les atribuyen a continuación, a menos que se especifique lo contrario.

La presente invención presenta una o más moléculas ARNicD que pueden modular (por ejemplo, inhibir) la expresión de α -1 antitripsina. Los ARNicD de la invención se pueden usar opcionalmente en combinación con moduladores de otros genes y/o productos génicos asociados con el mantenimiento o desarrollo de enfermedades o trastornos asociados con la mala regulación de la α -1 antitripsina (por ejemplo, formación y/o crecimiento de tumores, etc.). Los agentes de ARNicD de la invención modulan los ARN de α -1 antitripsina tales como los correspondientes a las secuencias de ADNc a las que se hace referencia en el GenBank acceso No. NM_000295.4 (α -1 antitripsina humana) y NM_009246.3 (Serpinal d de ratón), que se denominan en el presente documento generalmente como " α -1 antitripsina".

El término " α -1 antitripsina" se refiere a secuencias de ácido nucleico que codifican una proteína, péptido o polipéptido α -1 antitripsina (por ejemplo, transcritos de α -1 antitripsina, tales como las secuencias de α -1 antitripsina GenBank acceso No. NM_000295.4 y NM_009246.3). En determinadas realizaciones, el término " α -1 antitripsina" también pretende incluir otra secuencia codificante de α -1 antitripsina, tal como otras isoformas de α -1 antitripsina, genes de α -1 antitripsina mutantes, variantes de empalme de genes de α -1 antitripsina, y polimorfismos del gen de la α -1 antitripsina. El término " α -1 antitripsina" también se usa para referirse al producto génico del polipéptido de un gen/transcrito de α -1 antitripsina, por ejemplo, una proteína, péptido o polipéptido de α -1 antitripsina, tales como los codificados por α -1 antitripsina GenBank acceso No. NP_000286.3 y NP_033272.1.

Como se usa en el presente documento, una "enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina" se refiere a una enfermedad o trastorno conocido en la técnica por estar asociado con una expresión, nivel y/o actividad alterada de α -1 antitripsina. En particular, una "enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina" incluye enfermedades o trastornos del hígado que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad hepática crónica, inflamación del hígado, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular.

Se considera que un ARNbc anti- α -1 antitripsina de la invención posee "actividad inhibidora de α -1 antitripsina" si se observa una reducción estadísticamente significativa en el ARN de α -1 antitripsina (o cuando se evalúa la proteína α -1 antitripsina, niveles de proteína de α -1 antitripsina) cuando se administra un ARNbc anti- α -1 antitripsina de la invención a un sistema (por ejemplo, sistema *in vitro* libre de células), célula, tejido u organismo, en comparación con un control seleccionado. La distribución de los valores experimentales y el número de ensayos repetidos realizados tenderán a dictar los parámetros de qué niveles de reducción en el ARN de α -1 antitripsina (ya sea como % o en términos absolutos) se consideran estadísticamente significativos (según se evalúa mediante métodos estándar de

determinación de la significancia estadística conocida en la técnica). Sin embargo, en determinadas realizaciones, la “actividad inhibidora de α -1 antitripsina” se define con base en un % o nivel absoluto de reducción en el nivel de α -1 antitripsina en un sistema, célula, tejido u organismo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, se considera que un ARNbc de la invención posee actividad inhibidora de α -1 antitripsina si se observa al menos una reducción del 5% o al menos un 10% de reducción del ARN de α -1 antitripsina en presencia de un ARNbc de la invención relativa a los niveles de α -1 antitripsina observados para un control adecuado. (por ejemplo, los niveles *in vivo* de α -1 antitripsina en un tejido y/o sujeto pueden, en ciertas realizaciones, considerarse inhibidos por un agente de ARNbc de la invención si, por ejemplo, se observa una reducción del 5% o 10% en los niveles de α -1 antitripsina en relación con un control). En algunas otras realizaciones, se considera que un ARNbc de la invención posee actividad inhibidora de α -1 antitripsina si se observa que los niveles de ARN de α -1 antitripsina se reducen en al menos un 15% con respecto a un control seleccionado, en al menos un 20% con respecto a un control seleccionado, en al menos un 25% en relación con un control seleccionado, en al menos un 30% en relación con un control seleccionado, en al menos un 35% en relación con un control seleccionado, en al menos un 40% en relación con un control seleccionado, en al menos un 45% con respecto a un control seleccionado, al menos un 50% con respecto a un control seleccionado, al menos un 55% con respecto a un control seleccionado, al menos un 60% con respecto a un control seleccionado, al menos un 65% con respecto a un control seleccionado control seleccionado, en al menos un 70% en relación con un control seleccionado, en al menos un 75% en relación con un control seleccionado, en al menos un 80% en relación con un control seleccionado, en al menos un 85% en relación con un control seleccionado, en al menos un 90% en relación con un control seleccionado, en al menos un 95% en relación con un control seleccionado, en al menos un 96% en relación con un control seleccionado, en al menos un 97% en relación con un control seleccionado, en al menos un 98% en relación con un control seleccionado o en al menos un 99% en relación con un control seleccionado. En algunas realizaciones, se requiere la inhibición completa de α -1 antitripsina para que se considere que un ARNbc posee actividad inhibidora de α -1 antitripsina. En ciertos modelos (*por ejemplo*, cultivo celular), se considera que un ARNbc posee actividad inhibidora de α -1 antitripsina si se observa al menos una reducción del 50% en los niveles de α -1 antitripsina con respecto a un control adecuado. En otras determinadas realizaciones, se considera que un ARNbc posee actividad inhibidora de α -1 antitripsina si se observa al menos una reducción del 80% en los niveles de α -1 antitripsina con respecto a un control adecuado.

A modo de ejemplo específico, en el Ejemplo 2 a continuación, se ensayó una serie de ARNbc dirigidos a α -1 antitripsina para determinar la capacidad de reducir los niveles de ARNm de α -1 antitripsina en células Huh7 humanas o células AML 12 de ratón *in vitro*, a concentraciones de 1 nM en el entorno de dichas células y en presencia de un agente de transfección (Lipofectamine^{MR} RNAiMAX, Invitrogen). En el Ejemplo 2 a continuación, la actividad inhibidora de α -1 antitripsina se atribuyó a aquellos ARNbc que se observó que efectuaban al menos una reducción del 70% de los niveles de ARNm de α -1 antitripsina en las condiciones ensayadas. Se contempla que la actividad inhibidora de α -1 antitripsina también podría atribuirse a un ARNbc en condiciones más o menos rigurosas que las empleadas para el Ejemplo 2 a continuación, incluso cuando se emplean los mismos o similares ensayos y condiciones. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se considera que un ARNbc probado de la invención posee actividad inhibidora de α -1 antitripsina si al menos una reducción del 10%, al menos una reducción del 20%, al menos una reducción del 30%, al menos una reducción del 40%, al menos una reducción del 50%, al menos una reducción del 60%, al menos una reducción del 75%, al menos una reducción del 80%, al menos una reducción del 85%, al menos una reducción del 90%, o al menos una reducción del 95% se observa reducción en los niveles de ARNm de α -1 antitripsina en una línea celular de mamífero *in vitro* a una concentración de ARNbc 1 nM o inferior en el entorno de una célula, en relación con un control adecuado.

También se contempla el uso de otros criterios de valoración para determinar si un ARN bicatenario de la invención posee actividad inhibidora de α -1 antitripsina. Específicamente, en una realización, además de o como alternativa a la evaluación de los niveles de ARNm de α -1 antitripsina, se evalúa la capacidad de un ARNbc probado para reducir los niveles de proteína α -1 antitripsina (*por ejemplo*, a las 48 horas después de entrar en contacto con una célula de mamífero *in vitro* o *in vivo*), y se considera que un ARNbc probado posee actividad inhibidora de α -1 antitripsina si se observa/persiste al menos una reducción del 10%, al menos una reducción del 20%, al menos una reducción del 30%, al menos una reducción del 40%, al menos una reducción del 50%, al menos una reducción del 60% al menos una reducción del 70% al menos una reducción del 75% al menos una reducción del 80%, al menos una reducción del 85% al menos una reducción del 90% o al menos una reducción del 95% en los niveles de proteína α -1 antitripsina en una célula de mamífero en contacto con el ARN bicatenario ensayado *in vitro* o *in vivo*, en relación con un control adecuado. Los puntos finales adicionales contemplados incluyen, por ejemplo, evaluación de un fenotipo asociado con la reducción de los niveles de α -1 antitripsina, por ejemplo, reducción de la enfermedad hepática crónica, inflamación del hígado, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular, según se evalúe directamente o *vía* evaluación de marcadores y/o indicadores apropiados de dicha enfermedad o trastorno hepático.

La actividad inhibidora de α -1 antitripsina también se puede evaluar a lo largo del tiempo (duración) y en intervalos de concentración (potencia), con una evaluación de lo que constituye un ARNbc que posee actividad inhibidora de α -1 antitripsina ajustada de acuerdo con las concentraciones administradas y la duración del tiempo después de la administración. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, se considera que un ARNbc de la invención posee actividad inhibidora de α -1 antitripsina si se observa/persiste al menos un 50% de reducción en la actividad de α -1 antitripsina durante un tiempo de 2 horas, 5 horas, 10 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días o más después de la administración del ARNbc a una célula u organismo. En realizaciones adicionales, se considera que un ARNbc de la invención es un potente agente inhibidor de α -1 antitripsina si la actividad inhibidora

de α -1 antitripsina (por ejemplo, en ciertas realizaciones, al menos 50% de inhibición de α -1 antitripsina) se observa a una concentración de 1 nM o menos, 500 pM o menos, 200 pM o menos, 100 pM o menos, 50 pM o menos, 20 pM o menos, 10 pM o menos, 5 pM o menos, 2 pM o menos o incluso 1 pM o menos en el entorno de una célula, por ejemplo, dentro de un ensayo *in vitro* para la actividad inhibidora de α -1 antitripsina como se describe en el presente documento. En determinadas realizaciones, un ARNbc inhibidor de α -1 antitripsina potente de la invención se define como uno que es capaz de actividad inhibidora de α -1 antitripsina (por ejemplo, en ciertas realizaciones, al menos 20% de reducción de los niveles de α -1 antitripsina) a una concentración formulada de 10 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto en un vehículo de administración eficaz (*por ejemplo*, una formulación de nanopartículas lipídicas eficaz). Preferiblemente, un ARNbc inhibidor de α -1 antitripsina potente de la invención se define como uno que es capaz de actividad inhibidora de α -1 antitripsina (por ejemplo, en ciertas realizaciones, al menos 50% de reducción de los niveles de α -1 antitripsina) a una concentración formulada de 5 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto en un vehículo de administración eficaz. Más preferiblemente, un ARNbc inhibidor de α -1 antitripsina potente de la invención se define como uno que es capaz de actividad inhibidora de α -1 antitripsina (por ejemplo, en ciertas realizaciones, al menos 50% de reducción de los niveles de α -1 antitripsina) a una concentración formulada de 5 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto en un vehículo de administración eficaz. Opcionalmente, un ARNbc inhibidor de α -1 antitripsina potente de la invención se define como uno que es capaz de actividad inhibidora de α -1 antitripsina (por ejemplo, en ciertas realizaciones, al menos 50% de reducción de los niveles de α -1 antitripsina) a una concentración formulada de 2 mg/kg o menos, o incluso 1 mg/kg o menos, cuando se administra a un sujeto en un vehículo de administración eficaz. Los ejemplos de concentraciones formuladas discretas de agentes de ARNi dirigidos a α -1 antitripsina de la invención incluyen aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 500 μ g/kg, aproximadamente 250 μ g/kg, aproximadamente 100 μ g/kg, aproximadamente 50 μ g/kg, aproximadamente 25 μ g/kg, aproximadamente 10 μ g/kg, aproximadamente 5 μ g/kg, aproximadamente 2,5 μ g/kg, aproximadamente 1 μ g/kg, aproximadamente 500 ng/kg, aproximadamente 250 ng/kg, aproximadamente 100 ng/kg, aproximadamente 50 ng/kg, aproximadamente 25 ng/kg, aproximadamente 10 ng/kg, aproximadamente 5 ng/kg, aproximadamente 2,5 ng/kg, aproximadamente 1 ng/kg y aproximadamente 500 pg/kg.

Aproximadamente: Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" significa $\pm$ 10% del valor mencionado. El uso de "aproximadamente" se contempla en referencia a todos los intervalos y valores enumerados en este documento.

En ciertas realizaciones, la frase "consiste esencialmente en" se usa en referencia a los ARNbc anti- α -1 antitripsina de la invención. En algunas de tales realizaciones, "consiste esencialmente en" se refiere a una composición que comprende un ARNbc de la invención que posee al menos un cierto nivel de actividad inhibidora de α -1 antitripsina (por ejemplo, al menos 50% de actividad inhibidora de α -1 antitripsina) y que también comprende uno o más componentes y/o modificaciones adicionales que no impactan significativamente en la actividad inhibidora de α -1 antitripsina del ARNbc. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, una composición "consiste esencialmente en" un ARNbc de la invención en el que las modificaciones del ARNbc de la invención y/o los componentes asociados al ARNbc de la composición no alteran la actividad inhibidora de α -1 antitripsina (opcionalmente incluyendo potencia o duración de la actividad inhibidora de α -1 antitripsina) en más del 3%, más del 5%, más del 10%, más del 15%, más del 20%, más del 25%, más del 30%, más del 35 %, más del 40%, más del 45% o más del 50% con respecto al ARNbc de la invención de forma aislada. En determinadas realizaciones, se considera que una composición consiste esencialmente en un ARNbc de la invención incluso si se produce una reducción más drástica de la actividad inhibidora de α -1 antitripsina (por ejemplo, 80% de reducción, 90% de reducción, etc. en eficacia, duración y/o potencia) en presencia de componentes o modificaciones adicionales, sin embargo, cuando la actividad inhibidora de α -1 antitripsina no está significativamente elevada (por ejemplo, los niveles observados de actividad inhibidora de α -1 antitripsina están dentro del 10% de los observados para el ARNbc de la invención) en presencia de componentes y/o modificaciones adicionales.

Como se usa en el presente documento, el término "ácido nucleico" se refiere a desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos o nucleótidos modificados, y polímeros de los mismos en forma monocatenaria o bicatenaria. El término abarca ácidos nucleicos que contienen análogos de nucleótidos conocidos o residuos o enlaces de la estructura modificada, que son sintéticos, naturales y no naturales, que tienen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia y que se metabolizan de una manera similar a la de los nucleótidos de referencia. Ejemplos de tales análogos incluyen, sin limitación, fosforioatos, fosforamidatos, metilfosfonatos, metilfosfonatos quirales, ribonucleótidos 2-O-metilo, ácidos péptido-nucleicos (PNA) y ácidos nucleicos desbloqueados (UNA o análogos de nucleobase desbloqueados; véase, por ejemplo, Jensen et al. Nucleic Acids Symposium Series 52: 133-4), y sus derivados.

Como se usa en este documento, "nucleótido" se usa como se reconoce en la técnica para incluir aquellos con bases naturales (estándar) y bases modificadas bien conocidas en la técnica. Estas bases generalmente se encuentran en la posición 1' de una fracción de azúcar de nucleótido. Los nucleótidos generalmente comprenden una base, un azúcar y un grupo fosfato. Los nucleótidos pueden estar sin modificar o modificados en la fracción de azúcar, fosfato y/o base (también denominados indistintamente análogos de nucleótidos, nucleótidos modificados, nucleótidos no naturales, nucleótidos no estándar y otros; véase, por ejemplo, Usman y McSwiggen, citado más arriba; Eckstein, et al., publicación internacional PCT No. WO 92/07065; Usman et al, publicación internacional PCT No. WO 93/15187; Uhlman y Peyman, citado más arriba).

Hay varios ejemplos de bases de ácido nucleico modificadas conocidas en la técnica resumidas por Limbach et al., *Nucleic Acids Res.* 22: 2183, 1994. Algunos de los ejemplos no limitantes de modificaciones de bases que se pueden introducir en moléculas de ácido nucleico incluyen hipoxantina, purina, piridin-4-ona, piridin-2-ona, fenilo, pseudouracilo, 2,4,6-trimetoxibenceno, 3-metiluracilo, dihidouridina, naftilo, aminofenilo, 5-alkilcitosinas (por ejemplo, 5-metilcitosina), 5-alkiluridinas (por ejemplo, ribotimidina), 5-halouridina (por ejemplo, 5-bromouridina) o 6-azapirimidinas o 6-alkilpirimidinas (por ejemplo 6-metiluridina), propino y otros (Burgin et al., *Biochemistry* 35: 14090, 1996.; Uhlman y Peyman, citado más arriba). Por "bases modificadas" en este aspecto se entiende bases de nucleótidos distintas de adenina, guanina, citosina y uracilo en la posición 1' o sus equivalentes.

Como se usa en el presente documento, "nucleótido modificado" se refiere a un nucleótido que tiene una o más modificaciones del nucleósido, la nucleobase, el anillo de pentosa o el grupo fosfato. Por ejemplo, los nucleótidos modificados excluyen los ribonucleótidos que contienen monofosfato de adenosina, monofosfato de guanosina, monofosfato de uridina y monofosfato de citidina y desoxirribonucleótidos que contienen monofosfato de desoxiadenosina, monofosfato de desoxiguanosina, monofosfato de desoxitimidina y monofosfato de desoxicitidina. Las modificaciones incluyen aquellas que ocurren naturalmente que resultan de la modificación por enzimas que modifican los nucleótidos, tal como las metiltransferasas. Los nucleótidos modificados también incluyen nucleótidos sintéticos o no naturales. Las modificaciones sintéticas o no naturales en los nucleótidos incluyen aquellas con modificaciones 2', por ejemplo, 2'-metoxietoxi, 2'-flúor, 2'-alilo, 2'-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo], 4'-tio, 4'-CH₂-O-2'-puente, 4'-(CH₂)₂-O-2'-puente, 2'-LNA u otro análogo de nucleósido bicíclico o "puenteado", y 2'-O-(N-metilcarbamato) o aquellos que comprenden análogos de bases. En relación con los nucleótidos modificados en 2' como se describe para la presente divulgación, por "amino" se entiende 2'-NH₂ o 2'-O-NH₂, que puede modificarse o no. Estos grupos modificados se describen, por ejemplo, en Eckstein et al., patente de los Estados Unidos No. 5.672.695 y Matulic-Adamic et al., patente de los Estados Unidos No. 6.248.878. Los "nucleótidos modificados" de la presente invención también pueden incluir análogos de nucleótidos como se describió anteriormente.

En referencia a las moléculas de ácido nucleico de la presente divulgación, pueden existir modificaciones sobre estos agentes en patrones en una o ambas cadenas del ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc). Como se usa en este documento, "posiciones alternas" se refiere a un patrón en el que cada nucleótido intermedio es un nucleótido modificado o hay un nucleótido no modificado (por ejemplo, un ribonucleótido no modificado) entre cada nucleótido modificado en una longitud definida de una cadena del ARNbc (por ejemplo, 5'-MNMNMN-3'; 3'-MNMNMN-5'; en el que Mis es un nucleótido modificado y N es un nucleótido no modificado). El patrón de modificación comienza desde la posición del primer nucleótido en el extremo terminal 5' o 3' de acuerdo con una convención de numeración de posición, por ejemplo, como se describe en este documento (en ciertas realizaciones, la posición 1 se designa en referencia al residuo terminal de una cadena que sigue a un evento de escisión con Dicer proyectado de un agente de ARNcD de la invención; por lo tanto, la posición 1 no siempre constituye un residuo terminal 3' o terminal 5' de un agente previamente procesado de la invención). El patrón de nucleótidos modificados en posiciones alternas puede recorrer toda la longitud de la cadena, pero en ciertas realizaciones incluye al menos 4, 6, 8, 10, 12, 14 nucleótidos que contienen al menos 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos modificados, respectivamente. Como se usa en este documento, "pares de posiciones alternantes" se refiere a un patrón en el que dos nucleótidos consecutivos modificados están separados por dos nucleótidos consecutivos no modificados sobre una longitud definida de una cadena del ARNbc (por ejemplo, 5'-MMNMNMNMNMN-3'; 3'-MMNMNMNMNMN-5'; en el que Mis es un nucleótido modificado y N es un nucleótido no modificado). El patrón de modificación comienza desde la posición del primer nucleótido en el extremo terminal 5' o 3' de acuerdo con una convención de numeración de posiciones como las descritas en el presente documento. El patrón de nucleótidos modificados en posiciones alternas puede recorrer toda la longitud de la cadena, pero preferiblemente incluye al menos 8, 12, 16, 20, 24, 28 nucleótidos que contienen al menos 4, 6, 8, 10, 12 o 14 nucleótidos modificados, respectivamente. Se enfatiza que los patrones de modificación anteriores son ejemplos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Como se usa en el presente documento, "análogo de base" se refiere a una fracción heterocíclica que se encuentra en la posición 1' de una fracción de azúcar de nucleótido en un nucleótido modificado que puede incorporarse en un dúplex de ácido nucleico (o la posición equivalente en una sustitución de fracción de azúcar de nucleótido que se puede incorporar en un dúplex de ácido nucleico). En los ARNbc de la invención, un análogo de base es generalmente una base de purina o pirimidina excluyendo las bases comunes guanina (G), citosina (C), adenina (A), timina (T) y uracilo (U). Los análogos de base pueden formar dúplex con otras bases o análogos de base en ARNbc. Los análogos de base incluyen aquellos útiles en los compuestos y métodos de la invención, por ejemplo, los divulgados en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.432.272 y 6.001.983 de Benner y la publicación de patente de los Estados Unidos No. 20080213891 de Manoharan.

Los ejemplos no limitantes de bases incluyen hipoxantina (I), xantina (X), 3β-D-ribofuranosil-(2,6-diaminopirimidina) (K), 3-β-D-ribofuranosil-(1-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7(4H,6H)-diona) (P), iso-citosina (iso-C), iso-guanina (iso-G), 1-β-D-ribofuranosil-(5-nitroindol), 1-β-D-ribofuranosil-(3-nitropirrol), 5-bromouracilo, 2-aminopurina, 4-tio-dT, 7-(2-tienil)-imidazo[4,5-b]piridina (Ds) y pirrol-2-carbaldehído (Pa), 2-amino-6-(2-tienil)purina (S), 2-oxopiridina (Y), difluorotolilo, 4-fluoro-6-metilbencimidazol, 4-metilbencimidazol, 3-metilisocarbostirililo, 5-metilisocarbostirililo y 3-metil-7-propinil isocarbostirililo, 7-azaindolilo, 6-metil-7-azaindolilo, imidizopiridinilo, 9-metil-imidizopiridinilo, propirrolpirizinilo, isocarboestirililo, 7-propinil isocarboestirililo, propinil-7-azaindolilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 4-metilindolilo, 4,6-dimetilindolilo, fenilo, naftalenilo, antracenilo, fenantracenilo, pirenilo, estilbencilo, tetracenilo, pentacenilo y derivados estructurales de los mismos (Schweitzer et al., *J. Org. Chem.*, 59: 7238-7242 (1994); Berger

et al., *Nucleic Acids Research*, 28(15): 2911-2914 (2000); Moran et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 119: 2056-2057 (1997); Morales et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 121: 2323-2324 (1999); Guckian et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 118: 8182-8183 (1996); Morales et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (6): 1001-1007 (2000); McMinn et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 121: 11585-11586 (1999); Guckian et al., *J. Org. Chem.*, 63: 9652-9656 (1998); Moran et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 10506-10511 (1997); Das et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1: 197-206 (2002); Shibata et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1: 1605-1611 (2001); Wu et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (32): 7621-7632 (2000); O'Neill et al., *J. Org. Chem.* 67: 5869-5875 (2002); Chaudhuri et al., *J. Am. Chem. Soc.* 117: 10434-10442 (1995); y la patente de los Estados Unidos No. 6.218.108). Los análogos de base también pueden ser una base universal.

Como se usa en este documento, "base universal" se refiere a una fracción heterocíclica ubicada en la posición 1' de una fracción de azúcar de nucleótido en un nucleótido modificado, o la posición equivalente en una sustitución de fracción de azúcar de nucleótido, que, cuando está presente en un dúplex de ácido nucleico, se puede colocar frente a más de un tipo de base sin alterar la estructura de doble hélice (por ejemplo, la estructura de la cadena principal de fosfato). Además, la base universal no destruye la capacidad del ácido nucleico monocatenario en el que reside para duplicarse con un ácido nucleico diana. La capacidad de un ácido nucleico monocatenario que contiene una base universal para duplicar un nucleico diana puede ensayarse mediante métodos evidentes para un experto en la técnica (por ejemplo, absorbancia UV, diroísmo circular, desplazamiento en gel, sensibilidad a nucleasa monocatenaria, etc.). Además, las condiciones bajo las cuales se observa la formación de dúplex pueden variarse para determinar la estabilidad o formación de dúplex, por ejemplo, temperatura, ya que la temperatura de fusión (T_m) se correlaciona con la estabilidad de los dúplex de ácidos nucleicos. En comparación con un ácido nucleico monocatenario de referencia que es exactamente complementario a un ácido nucleico diana, el ácido nucleico monocatenario que contiene una base universal forma un dúplex con el ácido nucleico diana que tiene una T_m más baja que un dúplex formado con el ácido nucleico complementario. Sin embargo, en comparación con un ácido nucleico monocatenario de referencia en el que la base universal se ha reemplazado con una base para generar una sola falta de correspondencia, el ácido nucleico monocatenario que contiene la base universal forma un dúplex con el ácido nucleico diana que tiene una T_m más alta que un dúplex formado con el ácido nucleico que tiene la base no correspondiente.

Algunas bases universales son capaces de emparejarse mediante la formación de enlaces de hidrógeno entre la base universal y todas las bases guanina (G), citosina (C), adenina (A), timina (T) y uracilo (U) bajo las condiciones de formación de pares de bases. Una base universal no es una base que forma un par de bases con una sola base complementaria. En un dúplex, una base universal puede no formar enlaces de hidrógeno, un enlace de hidrógeno o más de un enlace de hidrógeno con G, C, A, T y U opuestos a ella en la cadena opuesta de un dúplex. Preferiblemente, las bases universales no interactúan con la base opuesta a ella en la cadena opuesta de un dúplex. En un dúplex, el emparejamiento de bases entre una base universal se produce sin alterar la estructura de doble hélice de la cadena principal de fosfato. Una base universal también puede interactuar con bases en nucleótidos adyacentes en la misma cadena de ácido nucleico mediante interacciones de apilamiento. Dichas interacciones de apilamiento estabilizan el dúplex, especialmente en situaciones en las que la base universal no forma ningún enlace de hidrógeno con la base colocada frente a ella en la cadena opuesta del dúplex. Los ejemplos no limitantes de nucleótidos de unión universal incluyen inosina, 1- β -D-ribofuranosil-5-nitroindol y/o 1- β -D-ribofuranosil-3-nitropirrol (publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 20070254362 de Quay et al.; Van Aerschot et al., *An acyclic 5-nitroindazole nucleoside analogue as ambiguous nucleoside*. *Nucleic Acids Res.* 11 de noviembre de 1995; 23 (21): 4363-70; Loakes et al., *3-Nitropyrrole and 5-nitroindole as universal bases in primers for DNA sequencing and PCR*. *Nucleic Acids Res.* 11 de julio de 1995; 23 (13): 2361-6; Loakes y Brown, *5-Nitroindole as an universal base analogue*. *Nucleic Acids Res.* 11 de octubre de 1994; 22 (20): 4039-43).

Como se usa en este documento, "bucle" se refiere a una estructura formada por una sola cadena de un ácido nucleico, en la que las regiones complementarias que flanquean una región de nucleótidos monocatenaria particular se hibridan de una manera que la región de nucleótidos monocatenaria entre las regiones complementarias se excluye de formación de dúplex o emparejamiento de bases de Watson-Crick. Un bucle es una región de nucleótidos monocatenaria de cualquier longitud. Los ejemplos de bucles incluyen los nucleótidos desapareados presentes en estructuras tales como horquillas, bucles de tallo o bucles extendidos.

Como se usa en este documento, "bucle extendido" en el contexto de un ARNbc se refiere a un bucle monocatenario y además 1, 2, 3, 4, 5, 6 o hasta 20 pares de bases o dúplex que flanquean el bucle. En un bucle extendido, los nucleótidos que flanquean el bucle en el lado 5' forman un dúplex con nucleótidos que flanquean el bucle en el lado 3'. Un bucle extendido puede formar una horquilla o un bucle de tallo.

Como se usa en el presente documento, "tetrabucle" en el contexto de un ARNbc se refiere a un bucle (una región monocatenaria) que consta de cuatro nucleótidos que forma una estructura secundaria estable que contribuye a la estabilidad de nucleótidos adyacentes con hibridación de Watson-Crick. Sin limitarse a la teoría, un tetrabucle puede estabilizar un par de bases de Watson-Crick adyacentes mediante interacciones de apilamiento. Además, las interacciones entre los cuatro nucleótidos en un tetrabucle incluyen, entre otros, emparejamiento de bases que no son de Watson-Crick, interacciones de apilamiento, enlaces de hidrógeno e interacciones de contacto (Cheong et al., *Nature*, 16 de agosto de 1990; 346 (6285): 680-2; Heus y Pardi, *Science*, 12 de julio de 1991; 253 (5016): 191-4). Un tetrabucle confiere un aumento en la temperatura de fusión (T_m) de un dúplex adyacente que es más alto de lo esperado a partir de una secuencia de bucle modelo simple que consta de cuatro bases aleatorias. Por ejemplo, un tetrabucle puede conferir una temperatura de fusión de al menos 55 °C en NaHPO_4 10 mM a una horquilla que

- comprende un dúplex de al menos 2 pares de bases de longitud. Un tetrabucle puede contener ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos modificados y combinaciones de los mismos. Ejemplos de tetrabucles de ARN incluyen la familia de tetrabucles UNCG (por ejemplo, UUCG), la familia de tetrabucles GNRA (por ejemplo, GAAA) y el tetrabucle CUUG (Woese et al., Proc Natl Acad Sci US A. 1990 Nov; 87 (21): 8467-71; Antao et al., Nucleic Acids Res. 11 de noviembre de 1991; 19 (21): 5901-5). Ejemplos de tetrabucles de ADN incluyen la familia de tetrabucles d(GNNA) (por ejemplo, la familia de tetrabucles d(GTTA), la familia de tetrabucles d(GNRA), la familia de tetrabucles d(GNAB), la familia de tetrabucles d(CNNG), la familia de tetrabucles d(TNCG) (por ejemplo, d (TTCC)) (Nakano et al. Biochemistry, 41 (48), 14281-14292, 2002; SHINJI et al. Nippon Kagakkai Koen Yokoshu, vol. 78; No. 2; página 731 (2000)).
- Como se usa en el presente documento, el término “ARNic” se refiere a un ácido nucleico bicatenario en el que cada cadena comprende ARN, análogos de ARN o ARN y ADN. El ARNic comprende entre 19 y 23 nucleótidos o comprende 21 nucleótidos. El ARNic típicamente tiene proyecciones de 2 pb en los extremos 3' de cada cadena, de modo que la región dúplex en el ARNic comprende 17-21 nucleótidos o 19 nucleótidos. Normalmente, la cadena antisentido del ARNic es suficientemente complementaria con la secuencia diana del gen/ARN de α -1 antitripsina.
- Cuando se hace referencia a una primera secuencia como “sustancialmente complementaria” con respecto a una segunda secuencia en el presente documento, las dos secuencias pueden ser completamente complementarias o pueden formar una o más, pero generalmente no más de 4, 3 o 2 pares de bases no emparejadas tras la hibridación, conservando la capacidad de hibridar en las condiciones más relevantes para su aplicación final. Sin embargo, cuando se diseñan dos oligonucleótidos para formar, tras la hibridación, una o más salientes monocatenarias, dichas salientes no se considerarán errores de emparejamiento con respecto a la determinación de complementariedad. Por ejemplo, un ARNbc que comprende un oligonucleótido de 21 nucleótidos de longitud y otro oligonucleótido de 23 nucleótidos de longitud, en el que el oligonucleótido más largo comprende una secuencia de 21 nucleótidos que es completamente complementaria al oligonucleótido más corto, aún puede denominarse “completamente complementario” para los propósitos de la invención.
- El término “ARN bicatenario” o “ARNbc”, como se usa en este documento, se refiere a un complejo de moléculas de ácido ribonucleico, que tiene una estructura dúplex que comprende dos cadenas de ácido nucleico antiparalelas y sustancialmente complementarias, como se definió anteriormente. Las dos cadenas que forman la estructura dúplex pueden ser porciones diferentes de una molécula de ARN más grande o pueden ser moléculas de ARN separadas. Cuando se separan moléculas de ARN, tales ARNbc se denominan a menudo ARNic (“ARN de interferencia corto”) o ARNic (“ARNic de sustrato Dicer”). Cuando las dos cadenas son parte de una molécula más grande y, por lo tanto, están conectadas por una cadena ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo terminal 3' de una cadena y el extremo terminal 5' de la otra cadena respectiva que forma la estructura dúplex, la cadena de ARN de conexión se denomina “bucle de horquilla”, “ARN de horquilla corta” o “ARNhc”. Cuando las dos cadenas están conectadas covalentemente por medios distintos a una cadena ininterrumpida de nucleótidos entre el extremo terminal 3' de una cadena y el extremo terminal 5' de la otra cadena respectiva que forma la estructura dúplex, la estructura de conexión se denomina “enlazador”. Las cadenas de ARN pueden tener el mismo o diferente número de nucleótidos. El número máximo de pares de bases es el número de nucleótidos en la cadena más corta del ARNbc menos cualquier saliente que esté presente en el dúplex. Además de la estructura dúplex, un ARNbc puede comprender uno o más salientes de nucleótidos. Además, como se usa en el presente documento, “ARNbc” puede incluir modificaciones químicas de ribonucleótidos, enlaces internucleosídicos, grupos terminales, caperuzas y fracciones conjugadas, incluidas modificaciones sustanciales en múltiples nucleótidos e incluyendo todos los tipos de modificaciones descritas en este documento o conocidas en la técnica. Cualquiera de dichas modificaciones, como se usa en una molécula de tipo ARNic o ARNicD, está abarcada por “ARNbc” para los propósitos de esta memoria descriptiva y reivindicaciones.
- La frase “región dúplex” se refiere a la región en dos oligonucleótidos complementarios o sustancialmente complementarios que forman pares de bases entre sí, ya sea por apareamiento de bases de Watson-Crick o de otra manera que permita un dúplex entre cadenas de oligonucleótidos que son complementarias o sustancialmente complementarias. Por ejemplo, una cadena de oligonucleótidos que tiene 21 unidades de nucleótidos puede emparejarse con otro oligonucleótido de 21 unidades de nucleótidos, pero solo 19 bases en cada cadena son complementarias o sustancialmente complementarias, de modo que la “región dúplex” consta de 19 pares de bases. Los pares de bases restantes pueden existir, por ejemplo, como salientes 5' y 3'. Además, dentro de la región dúplex, no se requiere una complementariedad del 100%; se permite una complementariedad sustancial dentro de una región dúplex. La complementariedad sustancial se refiere a la complementariedad entre las cadenas de modo que sean capaces de hibridar en condiciones biológicas. Las técnicas para determinar empíricamente si dos cadenas son capaces de hibridar en condiciones biológicas son bien conocidas en la técnica. Alternativamente, se pueden sintetizar y agregar dos cadenas en condiciones biológicas para determinar si se hibridan entre sí.
- Por definición, “suficientemente complementario” (en contraste con, por ejemplo, “100% complementario”) permite que existan una o más errores de emparejamiento entre un ARNbc de la invención y la secuencia de ARN o ADN diana (por ejemplo, ARNm de α -1 antitripsina), siempre que el ARNbc posea complementariedad suficiente para desencadenar la destrucción del ARN diana por la maquinaria del ARNi (por ejemplo, el complejo RISC) o proceso. En determinadas realizaciones, un ARNbc “suficientemente complementario” de la invención puede albergar uno, dos, tres o incluso cuatro o más errores de emparejamiento entre la secuencia de ARNbc y la secuencia de ARN o ADN diana (por ejemplo, en ciertas de tales realizaciones, la cadena antisentido del ARNbc alberga uno, dos, tres, cuatro,

cinco o incluso seis o más errores de emparejamiento cuando se alinea con el ARN diana o la secuencia de ADNc). La consideración adicional de la ubicación preferida de tales errores de emparejamiento dentro de ciertos ARNbc de la presente invención se considera con mayor detalle a continuación.

Como se usa en el presente documento, “ARNicDmm” se refiere a un ARNicD que tiene una “región tolerante a errores de emparejamiento” que contiene uno, dos, tres o cuatro pares de bases incorrectamente emparejadas del dúplex formado por las cadenas sentido y antisentido del ARNicD, en el que dichos errores de emparejamiento se posicionan dentro del ARNicD en un sitio o sitios que se encuentran entre (y por lo tanto no incluyen) los dos pares de bases terminales de cada extremo del ARNicD. La estructura y el posicionamiento de errores de emparejamiento de ejemplos de formas de composiciones de ARNicDmm se describen con mayor detalle a continuación.

Se dice que los ácidos nucleicos monocatenarios que se emparejan en varias bases se “hibridan”. La hibridación se determina típicamente en condiciones fisiológicas o biológicamente relevantes (por ejemplo, intracelular: pH 7,2, ión potasio 140 mM; pH extracelular 7,4, ión sodio 145 mM). Las condiciones de hibridación generalmente contienen un catión monovalente y un tampón biológicamente aceptable y pueden contener o no un catión divalente, aniones complejos, por ejemplo, gluconato de gluconato de potasio, especies no cargadas tales como sacarosa y polímeros inertes para reducir la actividad del agua en la muestra, por ejemplo, PEG. Tales condiciones incluyen condiciones bajo las cuales se pueden formar pares de bases.

La hibridación se mide por la temperatura requerida para disociar los ácidos nucleicos monocatenarios formando un dúplex, es decir, (la temperatura de fusión; T_m). Las condiciones de hibridación también son condiciones bajo las cuales se pueden formar pares de bases. Se pueden usar varias condiciones de rigurosidad para determinar la hibridación (véase, por ejemplo, Wahl, GM y SL Berger (1987) *Methods Enzymol.* 152: 399; Kimmel, AR (1987) *Methods Enzymol.* 152: 507). Las condiciones de temperatura rigurosas normalmente incluirán temperaturas de al menos aproximadamente 30 °C, más preferiblemente de al menos aproximadamente 37 °C, y lo más preferiblemente de al menos aproximadamente 42 °C. La temperatura de hibridación para híbridos se prevé que sea inferior a 50 pares de bases de longitud, debe ser 5-10 °C menor que la temperatura de fusión (T_m) del híbrido, en el que T_m se determina de acuerdo con las siguientes ecuaciones. Para híbridos de menos de 18 pares de bases de longitud, T_m (°C) = 2 (# de bases A + T) + 4 (# de bases G + C). Para híbridos entre 18 y 49 pares de bases de longitud, T_m (°C) = 81,5 + 16,6 (log10 [Na⁺]) + 0,41 (% de G + C) - (600/N), en la que N es el número de bases en el híbrido, y [Na⁺] es la concentración de iones de sodio en el tampón de hibridación ([Na⁺] para 1xSSC = 0,165 M). Por ejemplo, en la Tabla 1 se muestra un tampón de determinación de hibridación.

Tabla 1.

	Concentración final	Proveedor	Catálogo #	Lote # mw/Patrón		Para preparar 50 ml de solución
NaCl	100 mM	Sigma	Vuela-Salto-5150	41K8934	5M	1 ml
KCl	80mM	Sigma	P-9541	70K0002	74,55	0,298 g
MgCl ₂	8mM	Sigma	M-1028	120K8933	1 M	0,4 ml
sacarosa	2% p/v	Fisher	BP220-212	907105	342,3	1 g
Tris-HCl	16 mM	Fisher	BP1757-500	12419	1 M	0,8 ml
NaH ₂ NOCHE ₄	1 mM	Sigma	Vuela-Salto-3193	52H-029515	120,0	0,006 g
EDTA	0,02 mM	Sigma	C-7889	110K89271	0,5 M	2 µl
H ₂ O		Sigma	W-4502	51K2359		hasta 50 ml
pH = 7,0 a 20 °C	ajustar con HCl					

Las variaciones útiles de las condiciones de hibridación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Las técnicas de hibridación son bien conocidas por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Benton y Davis (*Science* 196: 180, 1977); Grunstein y Hogness (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, Estados Unidos 72: 3961, 1975) Ausubel et al. (*Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley Interscience, Nueva York, 2001); Berger y Kimmel *Antisense to Molecular Cloning Techniques*, 1987, Academic Press, New York); y Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York.

Como se usa en el presente documento, “cadena de oligonucleótidos” es una molécula de ácido nucleico monocatenario. Un oligonucleótido puede comprender ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos modificados (por ejemplo, nucleótidos con modificaciones 2', análogos de bases sintéticas, etc.) o combinaciones de los mismos. Estos oligonucleótidos modificados se pueden preferir a las formas nativas debido a propiedades tales como, por ejemplo, una mayor absorción celular y una mayor estabilidad en presencia de nucleasas.

Como se usa en este documento, el término “ribonucleótido” abarca ribonucleótidos naturales y sintéticos, no modificados y modificados. Las modificaciones incluyen cambios en la fracción de azúcar, en la fracción de base y/o

en los enlaces entre ribonucleótidos en el oligonucleótido. Como se usa en el presente documento, el término “ribonucleótido” excluye específicamente un desoxirribonucleótido, que es un nucleótido que posee un solo grupo de protón en la posición 2' del anillo de ribosa.

Como se usa en este documento, el término “desoxirribonucleótido” abarca desoxirribonucleótidos naturales y sintéticos, no modificados y modificados. Las modificaciones incluyen cambios en la fracción de azúcar, en la fracción de base y/o en los enlaces entre el desoxirribonucleótido en el oligonucleótido. Como se usa en este documento, el término “desoxirribonucleótido” también incluye un ribonucleótido modificado que no permite la escisión con Dicer de un agente de ARNbc, por ejemplo, un ribonucleótido 2'-O-metilo, un residuo de ribonucleótido modificado con fosforotioato, etc., que no permite que se produzca la escisión con Dicer en un enlace de dicho residuo.

Como se usa en este documento, el término “PS-NA” se refiere a un residuo de nucleótido modificado con fosforotioato. Por lo tanto, el término “PS-NA” abarca tanto ribonucleótidos modificados con fosforotioato (“PS-ARN”) como desoxirribonucleótidos modificados con fosforotioato (“PS-ADN”).

Como se usa en el presente documento, “Dicer” se refiere a una endorribonucleasa en la familia RNasa III que escinde una molécula de ARNbc o que contiene ARNbc, por ejemplo, ARN bicatenario (ARNbc) o pre-microARN (miARN), en fragmentos de ácido nucleico bicatenario de 19-25 nucleótidos de largo, generalmente con un saliente de dos bases en el extremo terminal 3'. Con respecto a ciertos ARNbc de la invención (por ejemplo, los “ARNicD”), el dúplex formado por una región de ARNbc de un agente de la invención es reconocido por Dicer y es un sustrato de Dicer en al menos una cadena del dúplex. Dicer cataliza la primera etapa en la vía del ARN de interferencia, que en consecuencia da como resultado la degradación de un ARN diana. La secuencia de proteínas de Dicer humana se proporciona en la base de datos del NCBI con el número de acceso NP_085124.

La “escisión” de Dicer se puede determinar de la siguiente manera (por ejemplo, véase Collingwood et al., *Oligonucleotides* 18: 187-200 (2008)). En un ensayo de escisión con Dicer, los dúplex de ARN (100 pmol) se incuban en 20 µl de Tris 20 mM pH 8,0, NaCl 200 mM, MgCl₂ 2,5 mM con o sin 1 unidad de Dicer humana recombinante (Stratagene, La Jolla, CA) a 37 °C durante 18-24 horas. Las muestras se desalan utilizando una placa de 96 pocillos Performa SR (Edge Biosystems, Gaithersburg, MD). La espectroscopia de masas por cromatografía líquida de ionización por electroaspiración (ESI-LCMS) de los ARN dúplex antes y después del tratamiento con Dicer se realiza utilizando un sistema Oligo HTCS (Novatia, Princeton, NJ; Hail et al., 2004), que consiste en un ThermoFinnigan TSQ7000, sistema de datos Xcalibur, software de procesamiento de datos ProMass y HPLC Paradigm MS4 (Michrom BioResources, Auburn, CA). En este ensayo, la escisión con Dicer ocurre cuando al menos el 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o incluso 100% del ARNbc del sustrato de Dicer, (es decir, ARNbc de 25-30 pb, preferiblemente ARNbc de 26-30 pb) se escinde en un ARNbc más corto (por ejemplo, ARNbc de 19-23 pb, preferiblemente, ARNbc de 21-23 pb).

Como se usa en este documento, “sitio de escisión con Dicer” se refiere a los sitios en los que Dicer escinde un ARNbc (por ejemplo, la región de ARNbc de un agente de ARNicD de la invención). Dicer contiene dos dominios de RNasa III que típicamente escinden las cadenas sentido y antisentido de un ARNbc. La distancia promedio entre los dominios de RNasa III y el dominio PAZ determina la longitud de los fragmentos cortos de ácido nucleico bicatenario corto que produce y esta distancia puede variar (Macrae et al., (2006) *Science* 311: 195-8). Como se muestra en la Figura 1, se proyecta que Dicer escinde ciertos ácidos ribonucleicos de doble cadena de la presente invención que poseen una cadena antisentido que tiene un saliente 3' de 2 nucleótidos en un sitio entre los nucleótidos 21 y 22 removidos del extremo terminal 3' de la cadena antisentido, y en un sitio correspondiente entre los nucleótidos 21 y 22 removidos del extremo terminal 5' de la cadena sentido. El sitio o sitios de escisión con Dicer proyectados y/o prevalentes para las moléculas de ARNbc distintas de las representadas en la Figura 1 pueden identificarse de manera similar a través de métodos reconocidos en la técnica, incluidos los descritos en Macrae et al. Si bien los eventos de escisión con Dicer representados en la Figura 1 generan ARNic de 21 nucleótidos, se observa que la escisión con Dicer de un ARNbc (por ejemplo, ARNicD) puede resultar en la generación de longitudes de ARNic procesadas por Dicer de 19 a 23 nucleótidos de longitud. De hecho, en determinadas realizaciones, puede incluirse una región de ADN bicatenario dentro de un ARNbc con el fin de dirigir la escisión con Dicer prevalente de un ARNic de 19 mer o 20 mer típicamente no preferido, en lugar de uno de 21 mer.

En determinadas realizaciones, los ARNbc de la invención son ARNic de sustrato de Dicer (“ARNicD”). Los ARNicD pueden poseer ciertas ventajas en comparación con los ácidos nucleicos inhibidores que no son sustratos de Dicer (“no ARNicD”). Tales ventajas incluyen, pero no se limitan a, una mayor duración del efecto de un ARNicD en relación con un no ARNicD, así como una mayor actividad inhibidora de un ARNicD en comparación con un no ARNicD (por ejemplo, Un ARNic de 19-23 mer) cuando cada ácido nucleico inhibidor está adecuadamente formulado y evaluado para determinar la actividad inhibidora en una célula de mamífero a la misma concentración (en este último escenario, el ARNicD se identificaría como más potente que el no ARNicD). La detección de la potencia mejorada de un ARNicD en relación con un no ARNicD a menudo se logra más fácilmente a una concentración formulada (por ejemplo, concentración de transfección del ARNbc) que da como resultado que el ARNicD provoque aproximadamente un 30-70% de actividad de eliminación sobre un ARN diana (por ejemplo, un ARNm). En el caso de los ARNicD activos, estos niveles de actividad de eliminación se alcanzan con mayor frecuencia *in vitro* a concentraciones de transfección de ARNicD de células de mamífero de 1 nM o menos o según se formule adecuadamente, y en ciertos casos se observan a concentraciones de transfección de ARNicD de 200 pM o menos, 100 pM o menos, 50 pM o menos, 20

pM o menos, 10 pM o menos, 5 pM o menos, o incluso 1 pM o menos. De hecho, debido a la variabilidad entre los ARNicD de la concentración precisa a la que se observa una eliminación del 30-70% de un ARN diana, la construcción de una curva de CI_{50} a través de la evaluación de la actividad inhibidora de ARNicD y no ARNicD en un intervalo de concentraciones eficaces es un método preferido para detectar la potencia mejorada de un ARNicD en relación con un agente inhibidor no ARNicD.

Como se usa en el presente documento, "saliente" se refiere a nucleótidos desapareados, en el contexto de un dúplex que tiene uno o más extremos libres en el extremo terminal 5' o en el extremo terminal 3' de un ARNbc. En determinadas realizaciones, la saliente es una saliente 3' o 5' en la cadena antisentido o cadena sentido. En algunas realizaciones, la saliente es una saliente 3' que tiene una longitud de entre uno y seis nucleótidos, opcionalmente uno a cinco, uno a cuatro, uno a tres, uno a dos, dos a seis, dos a cinco, dos a cuatro, dos a tres, tres a seis, tres a cinco, tres a cuatro, cuatro a seis, cuatro a cinco, cinco a seis nucleótidos, o uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis nucleótidos. "Romo" o "extremo romo" significa que no hay nucleótidos desapareados en ese extremo del ARNbc, es decir, no hay una saliente de nucleótidos. Para mayor claridad, las caperuzas químicas o las fracciones químicas no nucleotídicas conjugados con el extremo 3' o el extremo 5' de un ARNic no se consideran para determinar si un ARNic tiene una saliente o es un extremo romo. En determinadas realizaciones, la invención proporciona una molécula de ARNbc para inhibir la expresión del gen diana de α -1 antitripsina en una célula o mamífero, en el que el ARNbc comprende una cadena antisentido que comprende una región de complementariedad que es complementaria a al menos una parte de un ARNm formado en la expresión del gen diana de α -1 antitripsina, y en el que la región de complementariedad tiene menos de 35 nucleótidos de longitud, opcionalmente 19-24 nucleótidos de longitud o 25-30 nucleótidos de longitud, y en el que el ARNbc, tras contacto con una célula que expresa el gen diana de α -1 antitripsina, inhibe la expresión del gen diana de α -1 antitripsina en al menos un 10%, 25% o 40%.

Como se usa en este documento, el término "procesamiento de ARN" se refiere a actividades de procesamiento realizadas por componentes de las rutas de ARNic, miARN o RNasa H (por ejemplo, Drosha, Dicer, Argonauta2 u otras endorribonucleasas RISC y RNasa H), que se describen con mayor detalle a continuación (véase la sección "Procesamiento de ARN" a continuación). El término se distingue explícitamente de los procesos postranscripcionales de protección 5' del ARN y degradación del ARN a través de procesos no mediados por RISC o no RNasa H. Tal "degradación" de un ARN puede tomar varias formas, por ejemplo desadenilación (eliminación de una cola de poli(A) 3') y/o digestión con nucleasas de parte o todo el cuerpo del ARN por una o más de varias endo o exonucleasas (por ejemplo, RNasa III, RNasa P, RNasa T1, RNasa A (1, 2, 3, 4/5), oligonucleotidasa, etc.).

Por "secuencia homóloga" se entiende una secuencia de nucleótidos que es compartida por una o más secuencias de polinucleótidos, tales como genes, transcritos de genes y/o polinucleótidos no codificantes. Por ejemplo, una secuencia homóloga puede ser una secuencia de nucleótidos que es compartida por dos o más genes que codifican proteínas relacionadas pero diferentes, como diferentes miembros de una familia de genes, diferentes epítomos de proteínas, diferentes isoformas de proteínas o genes completamente divergentes, tal como una citocina y sus correspondientes receptores. Una secuencia homóloga puede ser una secuencia de nucleótidos que es compartida por dos o más polinucleótidos no codificantes, tales como ADN o ARN no codificante, secuencias reguladoras, intrones y sitios de control o regulación transcripcional. Las secuencias homólogas también pueden incluir regiones de secuencia conservadas compartidas por más de una secuencia de polinucleótidos. La homología no necesita ser una homología perfecta (por ejemplo, 100%), ya que la presente invención también contempla secuencias parcialmente homólogas (por ejemplo, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, etc.). De hecho, el diseño y uso de los agentes de ARNbc de la presente invención contempla la posibilidad de usar tales agentes de ARNbc no solo contra los ARN diana de α -1 antitripsina que poseen una complementariedad perfecta con los agentes de ARNbc descritos actualmente, sino también contra los ARN diana de α -1 antitripsina que poseen secuencias que son, por ejemplo, solo 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80% etc., complementarias a dichos agentes de ARNbc. De manera similar, se contempla que los agentes de ARNbc descritos actualmente de la presente invención podrían ser fácilmente alterados por el experto en la materia para mejorar el grado de complementariedad entre dichos agentes de ARNbc y un ARN de α -1 antitripsina diana, por ejemplo, de una variante alélica específica de α -1 antitripsina (por ejemplo, un alelo de mayor interés terapéutico). De hecho, las secuencias del agente de ARNbc con inserciones, eliminaciones y mutaciones puntuales en relación con la secuencia de α -1 antitripsina diana también pueden ser eficaces para la inhibición. Alternativamente, las secuencias del agente de ARNbc con sustituciones o inserciones de análogos de nucleótidos pueden ser eficaces para la inhibición.

La identidad de secuencia puede determinarse mediante algoritmos de alineación y comparación de secuencia conocidos en la técnica. Para determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias de ácido nucleico (o de dos secuencias de aminoácidos), las secuencias se alinean con fines de comparación (por ejemplo, se pueden introducir espacios en la primera secuencia o en la segunda secuencia para una alineación óptima). A continuación, se comparan los nucleótidos (o residuos de aminoácidos) en las correspondientes posiciones de nucleótidos (o aminoácidos). Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo residuo que la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % de homología = # de posiciones idénticas/# total de posiciones x 100), penalizando opcionalmente la puntuación por el número de espacios introducidos y/o longitud de los espacios introducidos.

La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede lograr usando un algoritmo matemático. En una realización, la alineación generada sobre una cierta porción de la secuencia alineada que tiene suficiente identidad pero no sobre porciones que tienen un bajo grado de identidad (es decir, una alineación local). Un ejemplo preferido y no limitante de un algoritmo de alineación local utilizado para la comparación de secuencias es el algoritmo de Karlin y Altschul (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 87: 2264-68, modificado como en Karlin y Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 90: 5873-77. Dicho algoritmo está incorporado en los programas BLAST (versión 2.0) de Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-10.

En otra realización, una alineación con espacios, la alineación se optimiza introduciendo espacios apropiados y se determina el porcentaje de identidad sobre la longitud de las secuencias alineadas (es decir, una alineación con espacios). Para obtener alineaciones con espacios con fines de comparación, Gapped BLAST se puede utilizar como se describe en Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25 (17): 3389-3402. En otra realización, la alineación de alineación global, se optimiza introduciendo espacios apropiados, y el porcentaje de identidad se determina en toda la longitud de las secuencias alineadas (es decir, una alineación global). Un ejemplo preferido y no limitante de un algoritmo matemático utilizado para la comparación global de secuencias es el algoritmo de Myers y Miller, CABIOS (1989). Dicho algoritmo se incorpora al programa ALIGN (versión 2.0) que forma parte del paquete de software de alineación de secuencias GCG. Cuando se utiliza el programa ALIGN para comparar secuencias de aminoácidos, se puede utilizar una tabla de residuos de peso de PAM120, una penalización de longitud de espacio de 12 y una penalización de espacio de 4.

Se prefiere, más del 80% de identidad de secuencia, por ejemplo, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o incluso 100% de identidad de secuencia, entre la cadena antisentido de ARNbc y la porción de la secuencia de ARN de α -1 antitripsina. Alternativamente, el ARNbc puede definirse funcionalmente como una secuencia de nucleótidos (o secuencia de oligonucleótidos) que es capaz de hibridar con una porción del ARN de α -1 antitripsina (por ejemplo, NaCl 400 mM, PIPES 40 mM pH 6,4, EDTA 1 mM, hibridación a 50 °C o 70 °C durante 12-16 horas; seguido de lavado). Las condiciones de hibridación preferidas adicionales incluyen hibridación a 70 °C en 1xSSC o 50 °C en 1xSSC, formamida al 50% seguido de lavado a 70 °C en 0,3xSSC o hibridación a 70 °C en 4xSSC o 50 °C en 4xSSC, formamida al 50% seguido de lavado a 67 °C en 1xSSC. La temperatura de hibridación para los híbridos que se prevé que sea inferior a 50 pares de bases de longitud debe ser 5-10 °C menor que la temperatura de fusión (T_m) del híbrido, cuando T_m se determina de acuerdo con las siguientes ecuaciones. Para híbridos de menos de 18 pares de bases de longitud, T_m (°C) = 2 (# de bases A + T) + 4 (# de bases G + C). Para híbridos entre 18 y 49 pares de bases de longitud, T_m (°C) = $81,5 + 16,6 (\log_{10} [Na^+]) + 0,41 (\% G + C) - (600/N)$, en la que N es el número de bases en el híbrido, y $[Na^+]$ es la concentración de iones de sodio en el tampón de hibridación ($[Na^+]$ para 1xSSC = 0,165 M). Se proporcionan ejemplos adicionales de condiciones de rigurosidad para la hibridación de polinucleótidos en Sambrook, J., EF Fritsch y T. Maniatis, 1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, capítulos 9 y 11, y Current Protocols Molecular Biology, 1995, FM Ausubel et al., Eds., John Wiley & Sons, Inc., secciones 2.10 y 6.3-6.4. La longitud de las secuencias de nucleótidos idénticas puede ser de al menos 10, 12, 15, 17, 20, 22, 25, 27 o 30 bases.

Por "región de secuencia conservada" se entiende que una secuencia de nucleótidos de una o más regiones en un polinucleótido no varía significativamente entre generaciones o de un sistema biológico, sujeto u organismo a otro sistema biológico, sujeto u organismo. El polinucleótido puede incluir ADN y ARN codificantes y no codificantes.

Por "región sentido" se entiende una secuencia de nucleótidos de una molécula de ARNbc que tiene complementariedad con una región antisentido de la molécula de ARNbc. Además, la región sentido de una molécula de ARNbc puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene homología con una secuencia de ácido nucleico diana.

Por "región antisentido" se entiende una secuencia de nucleótidos de una molécula de ARNbc que tiene complementariedad con una secuencia de ácido nucleico diana. Además, la región antisentido de una molécula de ARNbc comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene complementariedad con una región sentido de la molécula de ARNbc.

Como se usa en este documento, "cadena antisentido" se refiere a una molécula de ácido nucleico monocatenario que tiene una secuencia complementaria a la de un ARN diana. Cuando la cadena antisentido contiene nucleótidos modificados con análogos de bases, no es necesariamente complementaria en toda su longitud, pero debe al menos hibridar con un ARN diana.

Como se usa en el presente documento, "cadena sentido" se refiere a una molécula de ácido nucleico monocatenario que tiene una secuencia complementaria a la de una cadena antisentido. Cuando la cadena antisentido contiene nucleótidos modificados con análogos de base, la cadena sentido no necesita ser complementaria en toda la longitud de la cadena antisentido, pero debe al menos formar un dúplex con la cadena antisentido.

Como se usa en el presente documento, "cadena guía" se refiere a una molécula de ácido nucleico monocatenario de una molécula de ARNbc o que contiene ARNbc, que tiene una secuencia suficientemente complementaria a aquella de un ARN diana para dar como resultado un ARN de interferencia. Después de la escisión del ARNbc o de la molécula que contiene ARNbc por Dicer, un fragmento de la cadena guía permanece asociado con RISC, se une a un ARN

diana como componente del complejo RISC y promueve la escisión de un ARN diana por RISC. Como se usa en el presente documento, la cadena guía no se refiere necesariamente a un ácido nucleico monocatenario continuo y puede comprender una discontinuidad, preferiblemente en un sitio que es escindido por Dicer. Una cadena guía es una cadena antisentido.

5 Como se usa en el presente documento, "cadena pasajera" se refiere a una cadena de oligonucleótidos de una molécula de ARNbc o que contiene ARNbc, que tiene una secuencia que es complementaria a la de la cadena guía. Como se usa en el presente documento, la cadena pasajera no se refiere necesariamente a un ácido nucleico monocatenario continuo y puede comprender una discontinuidad, preferiblemente en un sitio que es escindido por Dicer. Una cadena pasajera es una cadena sentido.

10 Por "ácido nucleico diana" se entiende una secuencia de ácido nucleico cuya expresión, nivel o actividad se va a modular. El ácido nucleico diana puede ser ADN o ARN. Para los agentes que se dirigen a la α -1 antitripsina, en ciertas realizaciones, el ácido nucleico diana es el ARN de la α -1 antitripsina, por ejemplo, en ciertas realizaciones, el ARNm de la α -1 antitripsina. Los sitios diana de ARN de α -1 antitripsina también pueden ser referenciados de manera intercambiable por las correspondientes secuencias de ADNc. También se pueden dirigir los niveles de α -1 antitripsina a través del direccionamiento de efectores secuencia arriba de α -1 antitripsina, o los efectos de α -1 antitripsina modulada o mal regulada también pueden modularse dirigiendo moléculas secuencia abajo de α -1 antitripsina en la vía de señalización de α -1 antitripsina.

Por "complementariedad" se entiende que un ácido nucleico puede formar un enlace o enlaces de hidrógeno con otra secuencia de ácido nucleico mediante Watson-Crick tradicional u otros tipos no tradicionales. En referencia a las moléculas nucleicas de la presente invención, la energía libre de unión para una molécula de ácido nucleico con su secuencia complementaria es suficiente para permitir que prosiga la función relevante del ácido nucleico, por ejemplo, la actividad de ARNi. La determinación de las energías libres de unión para moléculas de ácido nucleico es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, Turner et al., 1987, CSH Symp. Quant. Biol. LII páginas 123-133; Frier et al., 1986, Proc. Noche. Acad. Sci. Estados Unidos 83: 9373-9377; Turner et al., 1987, J. Am. Chem. Soc. 109: 3783-3785). Un porcentaje de complementariedad indica el porcentaje de residuos contiguos en una molécula de ácido nucleico que puede formar enlaces de hidrógeno (por ejemplo, emparejamiento de bases de Watson-Crick) con una segunda secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos de un total de 10 nucleótidos en el primer oligonucleótido que está emparejado con una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene 10 nucleótidos representa 50%, 60%, 70%, 80%, 90% y 100% de complementariedad, respectivamente). "Perfectamente complementario" significa que todos los residuos contiguos de una secuencia de ácido nucleico formarán un enlace de hidrógeno con el mismo número de residuos contiguos en una segunda secuencia de ácido nucleico. En una realización, una molécula de ARNbc de la invención comprende de 19 a 30 (por ejemplo, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 o más) nucleótidos que son complementarios a una o más moléculas de ácido nucleico diana o una porción de las mismas.

35 Como se usa en este documento, un ARNbc, por ejemplo, ARNiD o ARNiC, que tiene una secuencia "suficientemente complementaria" a una secuencia de ARN o ADNc diana (por ejemplo, ARNm de α -1 antitripsina) significa que el ARNbc tiene una secuencia suficiente para desencadenar la destrucción del ARN diana (cuando se menciona la secuencia de ADNc, la secuencia de ARN correspondiente a la secuencia de ADNc mencionada) por la maquinaria o proceso de ARNi (por ejemplo, el complejo RISC). Por ejemplo, un ARNbc que es "suficientemente complementario" a una secuencia de ARN o ADNc diana para desencadenar la destrucción del ARN diana por la maquinaria o proceso del ARNi puede identificarse como un ARNbc que causa una reducción detectable en el nivel del ARN diana en un ensayo apropiado de actividad de ARNbc (por ejemplo, un ensayo *in vitro* como se describe en el Ejemplo 2 a continuación), o, en otros ejemplos, un ARNbc que es suficientemente complementario a una secuencia de ARN o ADNc diana para desencadenar la destrucción del ARN diana por la maquinaria o proceso de ARNi puede identificarse como un ARNbc que produce al menos un 5%, al menos un 10%, al menos un 15%, al menos un 20%, al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55%, al menos un 60%, al menos un 65%, al menos un 70%, al menos un 75%, al menos un 80%, al menos un 85 %, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 98% o al menos un 99% de reducción en el nivel del ARN diana en un ensayo apropiado de actividad del ARNbc. En ejemplos adicionales, un ARNbc que es suficientemente complementario a una secuencia de ARN o ADNc diana para desencadenar la destrucción del ARN diana por la maquinaria o proceso de ARNi puede identificarse con base en la evaluación de la duración de un cierto nivel de actividad inhibidora con respecto a los niveles de proteína o ARN diana en una célula u organismo. Por ejemplo, un ARNbc que es lo suficientemente complementario a una secuencia de ARN o ADNc diana para desencadenar la destrucción del ARN diana por la maquinaria o proceso de ARNi puede identificarse como un ARNbc capaz de reducir los niveles de ARNm diana en al menos un 20% al menos 48 horas después de la administración de dicho ARNbc a una célula u organismo. Preferiblemente, un ARNbc que es lo suficientemente complementario a una secuencia de ARN o ADNc diana para desencadenar la destrucción del ARN diana por la maquinaria o proceso de ARNi se identifica como un ARNbc capaz de reducir los niveles de ARNm diana en al menos un 40% al menos 72 horas después de la administración de dicho ARNbc a una célula u organismo, en al menos un 40% al menos cuatro, cinco o siete días después de la administración de dicho ARNbc a una célula u organismo, en al menos un 50% al menos 48 horas después de la administración de dicho ARNbc a una célula u organismo, en al menos 50% al menos 72 horas después de la administración de dicho ARNbc a una célula u organismo, en al menos un 80% al menos 48 horas

después de la administración de dicho ARNbc a una célula u organismo, en al menos un 80% al menos 72 horas después de la administración de dicho ARNbc a una célula u organismo, o en al menos 80% al menos cuatro, cinco o siete días después de la administración de dicho ARNbc a una célula u organismo.

- 5 En determinadas realizaciones, un ácido nucleico de la invención (por ejemplo, un ARNiC o ARNi) posee una secuencia "suficientemente complementaria para hibridar" con una secuencia de ARN o ADN diana, logrando así un efecto inhibidor sobre el ARN diana. La hibridación y las condiciones disponibles para determinar si un ácido nucleico es suficientemente complementario a otro ácido nucleico para permitir la hibridación de las dos secuencias se describen con mayor detalle a continuación.

- 10 Como se usa en el presente documento, "célula" se usa en su sentido biológico habitual y no se refiere a un organismo multicelular completo, por ejemplo, específicamente no se refiere a un ser humano. La célula puede estar presente en un organismo, por ejemplo, aves, plantas y mamíferos como humanos, vacas, ovejas, simios, monos, cerdos, perros y gatos. La célula puede ser procariota (por ejemplo, célula bacteriana) o eucariota (por ejemplo, célula de mamífero o vegetal). La célula puede ser de origen somático o de línea germinal, totipotente o pluripotente, dividiéndose o no dividiéndose. La célula también puede derivarse de o comprender un gameto o embrión, una célula madre o una célula
15 completamente diferenciada. Dentro de ciertos aspectos, el término "célula" se refiere específicamente a células de mamíferos, tales como células humanas, que contienen una o más moléculas de ARNbc de la presente divulgación. En aspectos particulares, una célula procesa ARNbc o moléculas que contienen ARNbc que dan como resultado una ARN de interferencia de los ácidos nucleicos diana, y contiene proteínas y complejos de proteínas necesarios para ARNi, por ejemplo, Dicer y RISC.

- 20 Por "ARN" se entiende una molécula que comprende al menos uno, y preferiblemente al menos 4, 8 y 12 residuos de ribonucleótido. Al menos 4, 8 o 12 residuos de ARN pueden ser contiguos. Por "ribonucleótido" se entiende un nucleótido con un grupo hidroxilo en la posición 2' de una fracción de β -D-ribofuranosa. Los términos incluyen ARN bicatenario, ARN monocatenario, ARN tal como ARN parcialmente purificado, ARN esencialmente puro, ARN sintético, ARN producido de manera recombinante, así como ARN alterado que difiere del ARN natural por la adición,
25 eliminación, sustitución y/o alteración de uno o más nucleótidos. Tales alteraciones pueden incluir la adición de material no nucleotídico, tal como en el o los extremos del ARNbc o internamente, por ejemplo en uno o más nucleótidos del ARN. Los nucleótidos en las moléculas de ARN de la presente invención también pueden comprender nucleótidos no estándar, tales como nucleótidos de origen no natural o nucleótidos o desoxinucleótidos sintetizados químicamente. Estos ARN alterados pueden denominarse análogos o análogos de ARN de origen natural.

- 30 En determinadas formas de realización, un agente de ARNi (por ejemplo, ARNbc) de la invención puede ser un agente de ARNi "aislado", lo que significa que el agente de ARNi se aísla de (se elimina y/o se purifica de) un entorno natural.

- En algunas realizaciones, un agente de ARNi (por ejemplo, ARNbc) de la invención puede ser un agente de ARNi "sintético". El término "sintético" o "no natural" se refiere a un agente de ARNi (por ejemplo, un ARNbc de la divulgación) que (i) se sintetiza usando una máquina o (ii) que no se deriva de una célula u organismo que normalmente produce
35 el agente de ARNi.

Por "sujeto" se entiende un organismo, que es un donante o receptor de células explantadas o las propias células. "Sujeto" también se refiere a un organismo al que se pueden administrar los agentes de ARNbc de la invención. Un sujeto puede ser un mamífero o células de mamífero, incluidas un humano o células humanas.

- 40 La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo para la administración de un agente terapéutico. Los ejemplos de vehículos incluyen solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos. Para los fármacos administrados por vía oral, los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de
45 sodio y calcio y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal. El vehículo farmacéuticamente aceptable de las composiciones de ARNbc descritas pueden ser
50 estructuras micelares, tales como liposomas, cápsides, capsoides, nanocápsulas poliméricas o microcápsulas poliméricas.

- Las nanocápsulas o microcápsulas poliméricas facilitan el transporte y la liberación del ARNbc encapsulado o unido a la célula. Incluyen materiales poliméricos y monoméricos, especialmente polibutirilacrilato. Se ha publicado un resumen de materiales y métodos de fabricación (véase Kreuter, 1991). Los materiales poliméricos que se forman a partir de precursores monoméricos y/u oligoméricos en la etapa de polimerización/generación de nanopartículas son ya conocidos en la técnica, como son los pesos moleculares y la distribución de pesos moleculares del material polimérico que una persona experta en el campo de la fabricación de nanopartículas puede seleccionar
55 adecuadamente de acuerdo con la experiencia habitual.

El término “*in vitro*” tiene su significado reconocido en la técnica, por ejemplo, que involucran reactivos o extractos purificados, por ejemplo, extractos celulares. El término “*en vivo*” también tiene su significado reconocido en la técnica, por ejemplo, que involucra células vivas, por ejemplo, células inmortalizadas, células primarias, líneas celulares y/o células en un organismo.

- 5 “Tratamiento” o “tratar” como se usa en este documento, se define como la aplicación o administración de un agente terapéutico (por ejemplo, un agente de ARNbc o un vector o gen trans que lo codifica) a un paciente, o la aplicación o administración de un agente terapéutico a un tejido aislado o línea celular de un paciente, que tiene un trastorno con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, disminuir o afectar la enfermedad o trastorno, o los síntomas de la enfermedad o trastorno. El término “tratamiento” o “tratar” también se usa en el presente
- 10 documento en el contexto de la administración de agentes de manera profiláctica. El término “dosis eficaz” o “dosificación eficaz” se define como una cantidad suficiente para lograr o al menos lograr parcialmente el efecto deseado. El término “dosis terapéuticamente eficaz” se define como una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente la enfermedad y sus complicaciones en un paciente que ya padece la enfermedad. El término “paciente” incluye seres humanos y otros mamíferos que reciben tratamiento profiláctico o terapéutico.
- 15 Varias metodologías de la presente invención incluyen al menos una etapa que implica comparar un valor, nivel, rasgo, característica, propiedad, etc. con un “control adecuado”, al que se hace referencia en este documento indistintamente como “control apropiado”. Un “control adecuado” o “control apropiado” es un control o estándar familiar para un experto en la técnica útil para fines de comparación. En una realización, un “control adecuado” o “control apropiado” es un valor, nivel, rasgo, característica, propiedad, etc. determinado antes de realizar una metodología de ARNi, como se
- 20 describe en el presente documento. Por ejemplo, se puede determinar una tasa de transcripción, nivel de ARNm, tasa de traducción, nivel de proteína, actividad biológica, característica o propiedad celular, genotipo, fenotipo, etc., antes de introducir un agente silenciador de ARN (por ejemplo, ARNiC) de la invención en un célula u organismo. En otra realización, un “control adecuado” o “control apropiado” es un valor, nivel, rasgo, característica, propiedad, etc., determinado en una célula u organismo, por ejemplo, una célula u organismo de control o normal, que exhibe, por
- 25 ejemplo, rasgos normales. En otra realización más, un “control adecuado” o “control apropiado” es un valor, nivel, rasgo, característica, propiedad etc., predefinidos.

α -1 antitripsina como diana de ARNi

- La alfa-1 antitripsina (AAT o Serpina1) es un inhibidor de proteasa que pertenece a la superfamilia de serpinas. Generalmente se conoce como inhibidor de tripsina en suero. La alfa-1 antitripsina también se conoce como inhibidor
- 30 de proteinasa alfa-1 (A1PI) porque inhibe una amplia variedad de proteasas (Gettins PG. Chem Rev 102: 4751-804). Protege los tejidos de las enzimas de las células inflamatorias, especialmente de la elastasa de neutrófilos, y tiene un intervalo de referencia en sangre de 1,5 a 3,5 gramos/litro, pero pueden producirse niveles elevados múltiples veces en caso de inflamación aguda (Kushner, Mackiewicz. Acute-phase glycoproteins: molecular biology, biochemistry and clinical applications (CRC Press). páginas 3-19). En ausencia de AAT, la elastasa de neutrófilos es libre de
- 35 descomponer la elastina, lo que contribuye a la elasticidad de los pulmones, lo que resulta en complicaciones respiratorias tales como enfisema o EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) en adultos y cirrosis en adultos o niños. Las personas con mutaciones en una o ambas copias del gen AAT pueden sufrir de deficiencia de alfa-1 antitripsina, que se presenta como un riesgo de desarrollar enfisema pulmonar o enfermedad hepática crónica debido a una actividad elastasa mayor de lo normal en los pulmones y el hígado.
- 40 Como se mencionó anteriormente, en ciertos estados patológicos asociados con la expresión de α -1 antitripsina, un individuo está produciendo cantidades significativas de alfa-1 antitripsina, pero una proporción significativa de la proteína α -1 antitripsina que se produce está mal plegada o contiene mutaciones que comprometen el funcionamiento de la proteína. En ciertos casos, el individuo está produciendo proteínas mal plegadas que no pueden transportarse adecuadamente desde el sitio de síntesis al sitio de acción dentro del cuerpo.
- 45 La enfermedad hepática resultante de la deficiencia de α -1 antitripsina puede ser causada por tales proteínas mal plegadas. Las formas mutantes de α -1 antitripsina (por ejemplo, la variante común PiZ, que alberga una mutación de glutamato por lisina en la posición 342 (posición 366 en forma preprocesada)) se producen en las células hepáticas (los hepatocitos en el hígado suelen producir una gran cantidad de AAT circulante), y en la configuración mal plegada, tales formas no se transportan fácilmente fuera de las células. Esto conduce a una acumulación de proteína mal
- 50 plegada en las células del hígado y puede causar una o más enfermedades o trastornos del hígado que incluyen, entre otras, enfermedad hepática crónica, inflamación del hígado, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular.
- Las terapias de ARNi se han identificado recientemente para proporcionar un medio atractivo y dirigido para tratar los efectos de las formas mutantes de α -1 antitripsina a nivel molecular. En particular, las terapias de ARNi, como los ARNbc que se ejemplifican específicamente en este documento, han demostrado una capacidad particularmente
- 55 buena para administrarse a las células del hígado *in vivo* (a través de por ejemplo, nanopartículas lipídicas y/o conjugados tales como policonjugados dinámicos o conjugados de GalNAc). Por lo tanto, las terapias de ARNi formuladas, tal como las descritas en el presente documento, son modalidades atractivas para tratar o prevenir enfermedades o trastornos (especialmente las enfermedades o trastornos específicos del hígado, por ejemplo, enfermedad hepática crónica, inflamación hepática, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular) asociados con formas mutantes de α -1 antitripsina.
- 60

También se contempla el uso de terapias de ARNi para dirigirse a α -1 antitripsina a nivel molecular en otros tejidos. Más notablemente, en el pulmón, la presencia de formas inactivas mutantes de α -1 antitripsina en el suero puede causar una deficiencia en los niveles en suero de α -1 antitripsina activa, dando como resultado tejidos del huésped que son susceptibles de daño por proteasas de neutrófilos. Como resultado, dichos tejidos pulmonares corren un riesgo especial de lesión por fumar, y las terapias de ARNi dirigidas a los pulmones, tales como las descritas en este documento, ofrecen una terapia atractiva y precisa.

Secuencias de ADNc de α -1 antitripsina y polipéptidos

Las secuencias de polipéptido y ADNc de α -1 antitripsina humana y de ratón conocidas incluyen las siguientes: α -1 antitripsina humana NM_000295.4 y la correspondiente secuencia del polipéptido de α -1 antitripsina humana, GenBank acceso No. NP_000286.3; y secuencia de α -1 antitripsina de tipo silvestre de ratón GenBank acceso No. NM_009246.3 (*Mus musculus* C57BL/6 Serpinald) y la secuencia correspondiente de Serpinald de ratón GenBank acceso No. NP_033272.1.

Evaluación de los niveles de α -1 antitripsina

En determinadas realizaciones, se evalúa la inhibición mediada por ARNbc de una secuencia diana de α -1 antitripsina. En tales realizaciones, los niveles de ARN de α -1 antitripsina pueden evaluarse mediante métodos reconocidos en la técnica (por ejemplo, RT-PCR, transferencia Northern, matriz de expresión, etc.), opcionalmente a través de la comparación de los niveles de α -1 antitripsina en presencia de un ARNbc anti- α -1 antitripsina de la invención en relación con la ausencia de tal ARNbc anti- α -1 antitripsina. En determinadas realizaciones, los niveles de α -1 antitripsina en presencia de un ARNbc anti- α -1 antitripsina se comparan con los observados en presencia de vehículo solo, en presencia de un ARNbc dirigido contra un ARN diana no relacionado, o en ausencia de cualquier tratamiento.

También se reconoce que los niveles de la proteína α -1 antitripsina pueden evaluarse y que los niveles de la proteína α -1 antitripsina están, en diferentes condiciones, relacionados directa o indirectamente con los niveles de ARN de α -1 antitripsina y/o el grado en que un ARNbc inhibe la expresión de α -1 antitripsina, por lo tanto, también se pueden emplear métodos reconocidos en la técnica para evaluar los niveles de proteína α -1 antitripsina (por ejemplo, transferencia Western, inmunoprecipitación, otros métodos basados en anticuerpos, etc.) para examinar el efecto inhibidor de un ARNbc de la invención.

En determinadas realizaciones, la potencia de un ARNbc de la invención se determina en referencia al número de copias de un ARNbc presentes en el citoplasma de una célula diana que se requieren para lograr un cierto nivel de desactivación del gen diana. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, un ARNbc potente es capaz de provocar un 50% o más de desactivación de un ARNm diana cuando está presente en el citoplasma de una célula diana con un número de copias de 1000 o menos cadenas antisentido cargadas con RISC por célula. Más preferiblemente, un ARNbc potente es uno capaz de producir 50% o más de anulación de un ARNm diana cuando está presente en el citoplasma de una célula diana en un número de copias de 500 o menos cadenas antisentido cargadas con RISC por célula. Opcionalmente, un ARNbc potente es uno capaz de producir un 50% o más de anulación de un ARNm diana cuando está presente en el citoplasma de una célula diana en un número de copias de 300 o menos cadenas antisentido cargadas con RISC por célula.

En realizaciones adicionales, la potencia de un ARNcD de la invención puede definirse en referencia a un ARNbc de 19 a 23 mer dirigido a la misma secuencia diana dentro del mismo gen diana. Por ejemplo, un ARNcD de la invención que posee una potencia mejorada en relación con un ARNbc correspondiente de 19 a 23 mer puede ser un ARNcD que reduce un gen diana en un 5% adicional o más, un 10% adicional o más, un 20% adicional o más, un 30% adicional o más, un 40% adicional o más, o un 50% adicional o más en comparación con un ARNbc de 19 a 23 mer correspondiente, cuando se analiza en un ensayo *in vitro* como se describe en el presente documento a una concentración suficientemente baja para permitir la detección de una diferencia de potencia (por ejemplo, concentraciones de transfección en o por debajo de 1 nM en el entorno de una célula, en o por debajo de 100 pM en el entorno de una célula, en o por debajo de 10 pM en el entorno de una célula, en o por debajo de 1 nM en el entorno de una célula, en un ensayo *in vitro* como se describe en este documento; en particular, se reconoce que las diferencias de potencia se pueden detectar mejor mediante la realización de dichos ensayos en un intervalo de concentraciones, por ejemplo, de 0,1 pM a 10 nM, con el propósito de generar una curva de dosis-respuesta e identificar un valor DE CI_{50} asociado con un ARNcD/ARNbc).

En determinadas realizaciones, se administra un ácido nucleico de la invención en una cantidad suficiente para reducir la expresión de ARNm diana de α -1 antitripsina cuando el ácido nucleico se introduce en una célula de mamífero. En ejemplos de realizaciones, se evalúa que se ha producido una reducción de la expresión de ARNm diana de α -1 antitripsina si los niveles de ARNm diana de α -1 antitripsina disminuyen en al menos 5% o más, 10% o más, 20% o más, 30% o más, 40% o más, 50% o más, 60% o más, 70% o más, 80% o más, o 90% o más, en comparación con una célula de mamífero correspondiente administrada a un control apropiado que no incluye el ácido nucleico dirigido a α -1 antitripsina de la invención. En un ejemplo de realización, la célula de mamífero utilizada para determinar si se ha producido una reducción de la expresión del ARNm diana de la α -1 antitripsina en relación con un control apropiado es una célula Huh7, y el ácido nucleico dirigido a α -1 antitripsina de la invención se administra opcionalmente a través de transfección (por ejemplo, usando Lipofectamine^{MR}) a una concentración igual o inferior a 1 nM en el entorno de

una célula, igual o inferior a 100 pM en el entorno de una célula, igual o inferior a 10 pM en el entorno de una célula, igual o inferior a 1 nM en el entorno de una célula, en un ensayo *in vitro* como se describe en este documento.

Los niveles inhibidores de α -1 antitripsina y/o los niveles de α -1 antitripsina también pueden evaluarse indirectamente, por ejemplo, la medición de una reducción del tamaño, número y/o tasa de crecimiento o diseminación de pólipos o tumores en un sujeto puede usarse para evaluar los niveles de α -1 antitripsina y/o la eficacia inhibidora de α -1 antitripsina de un ácido nucleico bicatenario de la presente invención.

Modelos útiles para evaluar la subregulación de los niveles y la expresión de ARNm de α -1 antitripsina

Los agentes terapéuticos pueden probarse en un modelo o modelos animales seleccionados. Por ejemplo, un agente de ARNbc (o vector de expresión o transgén que codifica el mismo) como se describe en el presente documento puede usarse en un modelo animal para determinar la eficacia, toxicidad o efectos secundarios del tratamiento con dicho agente. Alternativamente, un agente (por ejemplo, un agente terapéutico) se puede utilizar en un modelo animal para determinar el mecanismo de acción de dicho agente.

Cultivo celular

Los agentes de ARNbc de la invención se pueden probar para determinar la actividad de escisión *in vivo*, por ejemplo, utilizando el siguiente procedimiento. Las secuencias de nucleótidos dentro del ADNc de α -1 antitripsina dirigido por los agentes de ARNbc de la invención se muestran en las secuencias de α -1 antitripsina anteriores.

Los reactivos de ARNbc de la invención se pueden probar en cultivo celular usando Huh7 u otras células de mamífero (por ejemplo, líneas celulares humanas Hep3B, HepG2, DU145, Calu3, SW480, T84, PL45, HeLa, etc., y líneas celulares de ratón AML12, Neuro2a, etc.) para determinar el grado de inhibición de ARN de α -1 antitripsina y de la proteína α -1 antitripsina. En determinadas formas de realización, los reactivos de ARNbc (por ejemplo, véase la Figura 1, y los ejemplos de estructuras enumeradas en otra parte del presente documento) se seleccionan frente a la diana de α -1 antitripsina como se describe en el presente documento. La inhibición del ARN de α -1 antitripsina se mide después de la administración de estos reactivos mediante un agente de transfección adecuado a, por ejemplo, células Huh7 cultivadas u otras células de mamífero transformadas o no transformadas en cultivo. Se miden cantidades relativas de ARN de α -1 antitripsina diana frente a HPRT1, actina u otro control apropiado mediante la monitorización de amplificación por PCR en tiempo real (por ejemplo, ABI 7700 TAQMAN®). Se hace una comparación con la actividad de las secuencias de oligonucleótidos hechas con dianas no relacionadas o con un control ARNbc aleatorizado con la misma longitud total y química, o simplemente con controles apropiados tratados con vehículo o sin tratar. Los reactivos de plomo primarios y secundarios se eligen para la diana y se realiza la optimización.

TAQMAN® (Monitorización de amplificación por PCR en tiempo real) y cuantificación de ARNm mediante un LightCycler

El ARN total se prepara a partir de células después de la administración de ARNbc, por ejemplo, utilizando el kit de purificación Ambion Rnaqueous 4-PCR para extracciones a gran escala o Promega SV96 para ensayos de 96 pocillos. Para el análisis de Taqman, las sondas marcadas de forma dual se sintetizan, por ejemplo, con los tintes indicadores FAM o VIC unidos covalentemente en el extremo terminal 5' y el tinte inactivador TAMRA conjugado con el extremo 3'. Las amplificaciones por PCR se realizan, por ejemplo, en un detector de secuencia ABI PRISM 7700 utilizando reacciones de 50 μ l que constan de 10 μ l de ARN total, cebador directo 100 nM, cebador inverso 100 nM, sonda 100 nM, tampón de reacción de PCR 1xTaqMan (PE-Applied Biosystems), MgCl₂ 5,5 mM, 100 μ M de cada dATP, dCTP, dGTP y dTTP, 0,2 U del inhibidor de RNasa (Promega), 0,025 U de AmpliTaq Gold (PE-Applied Biosystems) y 0,2 U de transcriptasa inversa M-MLV (Promega). Las condiciones de termociclado pueden consistir en 30 minutos a 48 °C, 10 minutos a 95 °C, seguidos de 40 ciclos de 15 segundos a 95 °C y 1 minuto a 60 °C. La cuantificación del nivel de ARNm de α -1 antitripsina diana se determina en relación con los estándares generados a partir de ARN celular total diluido en serie (300, 100, 30, 10 ng/reacción) y normalizándose a, por ejemplo, ARNm de HPRT1 en reacciones Taqman en paralelo o en el mismo tubo.

Transferencia Western

Los extractos de proteínas celulares se pueden preparar usando una técnica de micropreparación estándar (por ejemplo, usando tampón RIPA), o preferiblemente, extrayendo proteínas nucleares mediante un método tal como el kit de extracción nuclear y citoplasmático NE-PER (Thermo-Fisher Scientific). Los extractos de proteínas celulares se procesan en gel de poliacrilamida de tris-glicina y se transfieren a membranas. La unión no específica puede bloquearse mediante incubación, por ejemplo, con leche desnatada al 5% durante 1 hora seguida de anticuerpo primario durante 16 horas a 4 °C. Después de los lavados, se aplica el anticuerpo secundario, por ejemplo (dilución 1: 10.000) durante 1 hora a temperatura ambiente y la señal se detecta en un sistema de imágenes VersaDoc.

En varios sistemas de cultivo celular, se ha demostrado que los lípidos catiónicos mejoran la biodisponibilidad de los oligonucleótidos para las células en cultivo (Bennet et al., 1992, Mol. Pharmacology, 41, 1023-1033). En una realización, las moléculas de ARNbc de la invención se complejan con lípidos catiónicos para experimentos de cultivo celular. Las mezclas de ARNbc y lípidos catiónicos se preparan en Opti-MEM sin suero (Invitrogen) inmediatamente antes de la adición a las células. Opti-MEM se calienta a temperatura ambiente (aproximadamente 20-25 °C) y se

agrega lípido catiónico hasta la concentración final deseada. Se añaden moléculas de ARNbc a Opti-MEM a la concentración deseada y la solución se añade al ARNbc diluido y se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente. En los experimentos de respuesta a la dosis, el complejo de ARN se diluye en serie en Opti-MEM antes de la adición del lípido catiónico.

5 Modelos animales

La eficacia de los agentes de ARNbc anti- α -1 antitripsina puede evaluarse en un modelo animal. Se pueden usar modelos animales de enfermedades, afecciones o trastornos hepáticos conocidos en la técnica para evaluar la eficacia, potencia, toxicidad, etc. de los ARNbc anti- α -1 antitripsina. Un ejemplo de modelos animales de enfermedad hepática inducida por α -1 antitripsina son ratones transgénicos que expresan la proteína Z mutante de α -1 antitripsina humana, PiZ, que recapitula la enfermedad hepática humana y exhibe inflamación, niveles aumentados de apoptosis y autofagia, proliferación acelerada y desarrollo mejorado de células progenitoras hepáticas (el comportamiento de tales modelos también sugiere el empleo de antioxidantes en combinación con ARNbc anti- α -1 antitripsina en el tratamiento de la enfermedad hepática; Marcus et al., *Exper Biol Med* 237: 1163-1172; Teckman et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286: G851-62; Rudnick et al., *Hepatology* 39: 1048-55; Brunt et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51: 626-30). Estos ratones están disponibles, por ejemplo, en la Universidad de Saint Louis. Estos modelos animales pueden usarse como células o tejido fuente para ensayos de las composiciones de la invención. Dichos modelos también pueden usarse o adaptarse para su uso para la evaluación preclínica de la eficacia de las composiciones de ARNbc de la invención para modular la expresión del gen de α -1 antitripsina hacia un uso terapéutico.

Dichos modelos y/o ratones de tipo silvestre pueden usarse para evaluar la eficacia de las moléculas de ARNbc de la invención para inhibir los niveles de α -1 antitripsina, la expresión, el desarrollo de fenotipos, enfermedades o trastornos asociados a α -1 antitripsina, etc. Estos modelos, los ratones de tipo silvestre y/u otros modelos pueden usarse de manera similar para evaluar la seguridad/toxicidad y eficacia de las moléculas de ARNbc de la invención en un entorno preclínico.

Los ejemplos específicos de sistemas de modelos animales útiles para la evaluación de los ARNbc que se dirigen a la α -1 antitripsina de la invención incluyen ratones de tipo silvestre y ratones modelo mutantes PiZ transgénicos. En un ejemplo de experimento *in vivo*, los ARNbc de la invención se inyectan en la vena de la cola en tales modelos de ratón a dosis que varían de 1 a 10 mg/kg o, alternativamente, se administran en una dosis única para niveles de Cl_{50} y muestras de órganos (por ejemplo, hígado, pero también pueden incluir próstata, riñón, pulmón, páncreas, colon, piel, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, almohadilla de grasa mamaria, etc.) se recolectan 24 horas después de la administración de la dosis final. A continuación, dichos órganos se evalúan para determinar los niveles de α -1 antitripsina humana y/o de ratón, dependiendo del modelo utilizado. La duración de la acción también se puede examinar en, por ejemplo, 1, 4, 7, 14, 21 o más días después de la administración final de ARNbc.

ARNbc dirigidos a α -1 antitripsina

En determinadas realizaciones, un ARNbc anti- α -1 antitripsina de la presente invención posee longitudes de cadena de al menos 25 nucleótidos. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, un ARNbc anti- α -1 antitripsina contiene una secuencia de oligonucleótidos, una primera secuencia, que tiene al menos 25 nucleótidos de longitud y no más de 35 o hasta 50 o más nucleótidos. Esta secuencia de ARN puede tener entre 26 y 35, 26 y 34, 26 y 33, 26 y 32, 26 y 31, 26 y 30, y 26 y 29 nucleótidos de longitud. Esta secuencia puede tener 27 o 28 nucleótidos de longitud o 27 nucleótidos de longitud. La segunda secuencia del agente de ARNbc puede ser una secuencia que se hibrida con la primera secuencia en condiciones biológicas, tal como dentro del citoplasma de una célula eucariota. Generalmente, la segunda secuencia de oligonucleótidos tendrá al menos 19 pares de bases complementarias con la primera secuencia de oligonucleótidos, más típicamente la segunda secuencia de oligonucleótidos tendrá 21 o más pares de bases complementarias, o 25 o más pares de bases complementarias con la primera secuencia de oligonucleótidos. En una realización, la segunda secuencia tiene la misma longitud que la primera secuencia, y el agente de ARNbc tiene extremos romos. En otra realización, los extremos del agente de ARNbc tienen una o más salientes.

En determinadas realizaciones, la primera y la segunda secuencias de oligonucleótidos del agente de ARNbc existen en cadenas de oligonucleótidos separadas que pueden sintetizarse químicamente y normalmente se sintetizan. En algunas realizaciones, ambas cadenas tienen entre 26 y 35 nucleótidos de longitud. En otras realizaciones, ambas cadenas tienen entre 25 y 30 o 26 y 30 nucleótidos de longitud. En una realización, ambas cadenas tienen 27 nucleótidos de longitud, son completamente complementarias y tienen extremos romos. En determinadas realizaciones de la presente invención, la primera y segunda secuencias de un ARNbc de anti- α -1 antitripsina existen en oligonucleótidos (cadenas) de ARN separados. En una realización, una o ambas cadenas de oligonucleótidos son capaces de servir como sustrato para Dicer. En otras realizaciones, está presente al menos una modificación que promueve que Dicer se una a la estructura del ARN bicatenario en una orientación que maximiza la eficacia de la estructura del ARN bicatenario para inhibir la expresión génica. En ciertas realizaciones de la presente invención, el agente anti- α -1 antitripsina ARNbc está compuesto por dos cadenas de oligonucleótidos de diferentes longitudes, con el ARNbc anti- α -1 antitripsina que posee un extremo romo en el extremo terminal 3' de una primera cadena (cadena sentido) y una saliente 3' en el extremo terminal 3' de una segunda cadena (cadena antisentido). El ARNbc también puede contener una o más sustituciones de bases de ácido desoxirribonucleico (ADN).

Las composiciones de ARNicD adecuadas que contienen dos oligonucleótidos separados pueden unirse químicamente fuera de su región de hibridación mediante grupos de unión química. Se conocen en la técnica muchos grupos de enlace químicos adecuados y se pueden usar. Los grupos adecuados no bloquearán la actividad de Dicer en el ARNicD y no interferirán con la destrucción dirigida del ARN transcrito del gen diana. Alternativamente, los dos oligonucleótidos separados se pueden unir mediante un tercer oligonucleótido de manera que se produzca una estructura de horquilla tras la hibridación de los dos oligonucleótidos que forman la composición de ARNicD. La estructura de horquilla no bloqueará la actividad de Dicer en el ARNicD y no interferirá con la destrucción dirigida del ARN objetivo.

La molécula de ARNbc se puede diseñar de manera que cada residuo de la cadena antisentido sea complementario a un residuo en la molécula diana. Alternativamente, se pueden realizar sustituciones dentro de la molécula para aumentar la estabilidad y/o mejorar la actividad de procesamiento de dicha molécula. Se pueden realizar sustituciones dentro de la cadena o se pueden realizar en residuos en los extremos de la cadena. En determinadas realizaciones, se realizan sustituciones y/o modificaciones en residuos específicos dentro de un agente de ARNicD. Tales sustituciones y/o modificaciones pueden incluir, por ejemplo, modificaciones de desoxi en uno o más residuos de las posiciones 1, 2 y 3 cuando se numeran desde la posición del extremo terminal 3' de la cadena sentido de un agente de ARNicD; y la introducción de modificaciones 2'-O-alkilo (por ejemplo, 2'-O-metilo) en el residuo del extremo terminal 3' de la cadena antisentido de los agentes de ARNicD, realizándose tales modificaciones también en posiciones salientes de la porción 3' de la cadena antisentido y en residuos alternos de la cadena antisentido del ARNicD que están incluidos dentro de la región de un agente de ARNicD que se procesa para formar un agente de ARNic activo. Las modificaciones anteriores se ofrecen a modo de ejemplo y no pretenden ser limitantes de ninguna manera. A continuación se puede encontrar una consideración adicional de la estructura de los agentes de ARNicD preferidos, incluida una descripción adicional de las modificaciones y sustituciones que se pueden realizar sobre los agentes de ARNicD anti- α -1 antitripsina de la presente invención.

Un ARNbc de la invención comprende dos cadenas de ARN que son suficientemente complementarias para hibridar y formar una estructura dúplex. Una cadena del ARNbc (la cadena antisentido) comprende una región de complementariedad que es sustancialmente complementaria, y generalmente completamente complementaria, a una secuencia diana, derivada de la secuencia de un ARNm formado durante la expresión del gen diana de α -1 antitripsina, la otra cadena (la cadena sentido) comprende una región que es complementaria a la cadena antisentido, de modo que las dos cadenas hibridan y forman una estructura dúplex cuando se combinan en condiciones adecuadas. Generalmente, la estructura dúplex tiene entre 15 y 35, opcionalmente entre 25 y 30, entre 26 y 30, entre 18 y 25, entre 19 y 24, o entre 19 y 21 pares de bases de longitud. De manera similar, la región de complementariedad con la secuencia diana está entre 19 y 35, opcionalmente entre 18 y 30, entre 25 y 30, entre 19 y 24, o entre 19 y 21 nucleótidos de longitud. El ARNbc de la invención puede comprender además uno o más salientes de nucleótidos monocatenarios. Se ha identificado que los ARNbc que comprenden estructuras dúplex de entre 15 y 35 pares de bases de longitud pueden ser eficaces para inducir ARN de interferencia, incluidos los ARNicD (generalmente de al menos 25 pares de bases de longitud) y los ARNic (en determinadas realizaciones, estructuras dúplex de ARNic están entre 20 y 23, y opcionalmente, en concreto 21 pares de bases (Elbashir et al., EMBO 20: 6877-6888)). También se ha identificado que los ARNbc que poseen dúplex de menos de 20 pares de bases también pueden ser efectivos (por ejemplo, 15, 16, 17, 18 o 19 dúplex de pares de bases). En una realización, al menos un extremo del ARNbc tiene una saliente de nucleótidos monocatenario de 1 a 5, opcionalmente de 1 a 4, en ciertas realizaciones, 1 o 2 nucleótidos. Ciertas estructuras de ARNbc que tienen al menos una saliente de nucleótidos poseen propiedades inhibitoras superiores en comparación con las contrapartes que poseen extremos romos de pares de bases en ambos extremos de la molécula de ARNbc.

En una realización, las moléculas de ARNbc de la invención que subregulan o reducen la expresión del gen de α -1 antitripsina se usan para tratar, prevenir o reducir enfermedades o trastornos relacionados con α -1 antitripsina (por ejemplo, enfermedad del hígado) en un sujeto u organismo.

En una realización de la presente invención, cada secuencia de una molécula de ARNicD de la invención tiene independientemente de 25 a 35 nucleótidos de longitud, en realizaciones específicas 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35 nucleótidos de longitud. En otra realización, los dúplex de ARNicD de la invención comprenden independientemente de 25 a 30 pares de bases (por ejemplo, 25, 26, 27, 28, 29 o 30). En otra realización, una o más cadenas de la molécula de ARNicD de la invención comprenden independientemente de 19 a 35 nucleótidos (por ejemplo, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35) que son complementarios a una molécula de ácido nucleico diana (α -1 antitripsina). En determinadas realizaciones, una molécula de ARNicD de la invención posee una longitud de nucleótidos dúplex de entre 25 y 34 nucleótidos de longitud (por ejemplo, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 o 34 nucleótidos de longitud; opcionalmente, todos estos nucleótidos se emparejan sus bases con nucleótidos afines de la cadena opuesta).

En ciertas realizaciones adicionales de la presente invención, un oligonucleótido de una molécula de ARNicD de la invención puede tener de 25 a 53 nucleótidos de longitud, en realizaciones específicas 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 o 53 nucleótidos de longitud. Para los ARNicD que poseen una cadena que excede los 30 nucleótidos de longitud, las estructuras disponibles incluyen aquellas en las que solo una cadena excede los 30 nucleótidos de longitud (véase, por ejemplo, el documento US 8.349.809), o aquellos en los que ambas cadenas superan los 30 nucleótidos de longitud (véase, por ejemplo, el

documento WO 2010/080129). Se incorporarán modificaciones estabilizantes (por ejemplo, 2'-O-metilo, fosforotioato, desoxirribonucleótidos, incluidos pares de bases dNTP, etc.) dentro de cualquier ácido nucleico bicatenario de la invención. Si bien la cadena guía de un ácido nucleico bicatenario de la invención debe poseer una secuencia de al menos 19 nucleótidos que sean complementarios al ARNm diana, no es necesario que la secuencia o secuencias adicionales de la cadena guía sean complementarias al ARN diana. Las estructuras terminales de los ácidos nucleicos de doble cadena que poseen al menos una longitud de cadena superior a 30 nucleótidos también pueden variarse mientras continúan produciendo ANbc funcionales, por ejemplo el extremo 5' de la cadena guía y del extremo 3' de la cadena pasajera pueden formar una saliente 5', un extremo romo o una saliente 3' (para ciertos ANbc, por ejemplo, ANbc de "cadena sencilla extendida", la longitud de tal saliente 5' o 3' puede ser 1-4, 1-5, 1-6, 1-10, 1-15, 1-20 o incluso 1-25 o más); de manera similar, el extremo 3' de la cadena guía y el extremo 5' de la cadena pasajera pueden formar una saliente 5', un extremo romo o una saliente 3' (para ciertos ANbc, por ejemplo, ANbc de "cadena sencilla extendida" la longitud de tal saliente 5' o 3' puede ser 1-4, 1-5, 1-6, 1-10, 1-15, 1-20 o incluso 1-25 o más).

Los ejemplos de estructuras de sustrato Dicer "extendidas" se exponen, por ejemplo, en los documentos US 2010/0173974 y US 8.349.809.

En determinadas realizaciones, un ARNicD (en un estado en el que se formó inicialmente, antes de la escisión con Dicer) es más potente para reducir la expresión del gen diana de α -1 antitripsina en una célula de mamífero que una secuencia de 19, 20, 21, 22 o 23 pares de bases que está contenida dentro de ella. En ciertas de tales realizaciones, un ARNicD antes de la escisión con Dicer es más potente que un 19-21mer contenido en él. Opcionalmente, un ARNicD antes de la escisión con Dicer es más potente que un dúplex de 19 pares de bases contenido en él que se sintetiza con salientes simétricas de dTdT (formando así un ARNic que posee longitudes de cadena de 21 nucleótidos que tienen salientes de dTdT). En ciertas realizaciones, el ARNicD es más potente que un ARNic de 19-23 mer (por ejemplo, un dúplex de 19 pares de bases con salientes de dTdT) que se dirige al menos a 19 nucleótidos de la secuencia diana de 21 nucleótidos que se enumera para un ARNic de la invención (sin desear estar ceñido a la teoría, se identifica la identidad de dicho sitio diana para un ARNicD a través de la identificación del sitio de escisión de Ago2 para el ARNicD; una vez que se determina el sitio de escisión de Ago2 de un ARNicD para un ARNicD, se puede realizar la identificación del sitio de escisión de Ago2 para cualquier otro ARNbc inhibidor y estos sitios de escisión de Ago2 pueden alinearse, determinando así la alineación de las secuencias de nucleótidos diana proyectadas para múltiples ARNbc). En determinadas realizaciones relacionadas, el ARNicD es más potente que un ARNic de 19-23 mer que se dirige al menos a 20 nucleótidos de la secuencia diana de 21 nucleótidos que se enumera para un ARNicD de la invención. Opcionalmente, el ARNicD es más potente que un ARNic de 19 a 23 mer que se dirige a la misma secuencia diana de 21 nucleótidos que se enumera para un ARNicD de la invención. En determinadas realizaciones, el ARNicD es más potente que cualquier ARNic de 21 mer que se dirija a la misma secuencia diana de 21 nucleótidos que se enumera para un ARNicD de la invención. Opcionalmente, el ARNicD es más potente que cualquier ARNic de 21 o 22 mer que se dirija a la misma secuencia diana de 21 nucleótidos que se enumera para un ARNicD de la invención. En determinadas realizaciones, el ARNicD es más potente que cualquier ARNic de 21, 22 o 23 mer que se dirija a la misma secuencia diana de 21 nucleótidos que se enumera para un ARNic de la invención. Como se indicó anteriormente, tales evaluaciones de potencia se realizan de manera más eficaz sobre ARNbc que se formulan adecuadamente (por ejemplo, formulados con un reactivo de transfección apropiado) a una concentración de 1 nM o menos. Opcionalmente, una evaluación de Cl_{50} se realiza para evaluar la actividad a través de un intervalo de concentraciones inhibidoras efectivas, lo que permite una comparación sólida de las potencias relativas de los ARNbc así ensayados.

Las moléculas de ARNbc de la invención se agregan directamente o se pueden complejar con lípidos (por ejemplo, lípidos catiónicos), empaquetados dentro de liposomas o administrados de otro modo a células o tejidos diana. Los ácidos nucleicos o complejos de ácidos nucleicos pueden administrarse localmente a tejidos relevantes *ex vivo*, o *in vivo* mediante aplicación dérmica directa, aplicación transdérmica o inyección, con o sin su incorporación en biopolímeros.

En otro aspecto, la divulgación proporciona células de mamífero *in vitro* que contiene una o más moléculas de ARNbc de esta invención. La una o más moléculas de ARNbc pueden dirigirse independientemente al mismo o diferentes sitios.

Estructuras modificadas de agentes de ARNicD anti- α -1 antitripsina

En determinadas realizaciones, los agentes de ARNicD anti- α -1 antitripsina de la invención pueden tener las siguientes estructuras:

En una de tales realizaciones, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN e "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido.

Los ARNicD de la invención pueden portar una amplia gama de patrones de modificación (por ejemplo, patrones de ARN de 2'-O-metilo, por ejemplo, dentro de agentes de ARNicD extendidos). A continuación se presentan ciertos patrones de modificación de la segunda cadena de ARNicD de la invención.

En una realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido.

En otra de tales realizaciones, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

En las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

En las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido.

En otra de tales realizaciones, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido.

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M5” o “M5”.

20 En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

25 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M4” o “M4”.

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

15 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M8” o “M8”.

20 En otras realizaciones, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

25 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M3” o “M3”.

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

15 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M2” o “M2”.

20 En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

25 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M1” o “M1”.

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

15 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M9" o "M9".

20 En otras realizaciones, el ARNicD comprende:
5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

25 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M10" o "M10".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

15 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M11" o "M11".

20 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

25 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M12" o "M12".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

15 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M13” o “M13”.

20 En otras realizaciones, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

25 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M21” o “M21”.

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

15 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M14" o "M14".

20 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

25 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M15" o "M15".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

15 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M16” o “M16”.

20 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

25 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M17” o “M17”.

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

15 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M18” o “M18”.

20 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

25 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M19” o “M19”.

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

15 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M20” o “M20”.

20 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

25 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M22” o “M22”.

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

15 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M24” o “M24”.

20 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

25 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

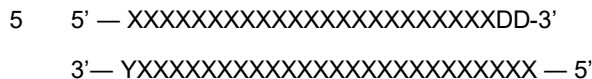
35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M25” o “M25”.

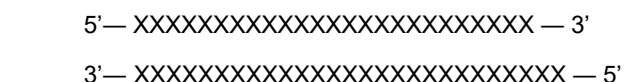
En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

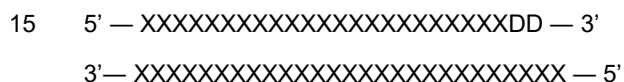
en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:



en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

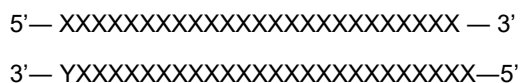


en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

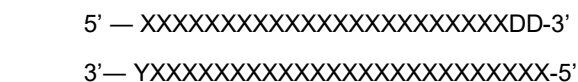


en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M26” o “M26”.

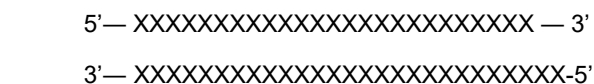
20 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:



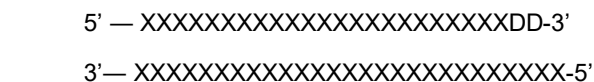
en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:



en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

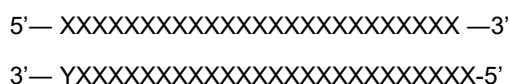


en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:



en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M27” o “M27”.

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:



en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

15 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M28" o "M28".

20 En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

25 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M29" o "M29".

40 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

- 5 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M30" o "M30".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

- 10 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

- 15 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M31" o "M31".

[0184] En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

- 20 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

- 25 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M32" o "M32".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

- 30 3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

- 35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

- 40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M34" o "M34".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M35" o "M35".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M37" o "M37".

5 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

10 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD—3'

3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

15 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

20 en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD—3'

3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

25 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M38" o "M38".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

30 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD—3'

35 3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

40 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD—3'

45 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M40" o "M40".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M41" o "M41".

25 En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M36" o "M36".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M42" o "M42".

25 En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M43" o "M43".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M44" o "M44".

25 En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M45" o "M45".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M46" o "M46".

25 En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M47" o "M47".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M48" o "M48".

25 En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M52" o "M52".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M54" o "M54".

25 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M55" o "M55".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M56" o "M56".

25 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M57" o "M57".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M58" o "M58".

25 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M59” o “M59”.

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación “AS-M60” o “M60”.

25 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN, “X” = ARN de 2'-O-metilo, “Y” es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y “D” = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que “X” = ARN y “X” = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M61" o "M61".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M62" o "M62".

25 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M63" o "M63".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M64" o "M64".

25 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M65" o "M65".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M66" o "M66".

25 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M67" o "M67".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M68" o "M68".

25

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M69" o "M69".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M70" o "M70".

25 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M71" o "M71".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

20 5'- XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M72" o "M72".

25 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo y los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización relacionada, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— YXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
40 3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M73" o "M73".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

- 5 5'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—3'
3'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

- 5'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

- 10 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M7*" o "M7*".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

- 5'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—3'
15 3'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

- 5'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

- 20 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M6*" o "M6*".

En otras realizaciones, el ARNicD comprende:

- 5'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—3'
25 3'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

- 5'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

- 30 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M5*" o "M5*".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

- 5'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—3'
35 3'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

- 5'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
3'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

- 40 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M4*" o "M4*".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M8" o "M8".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M2" o "M2".

En otras realizaciones, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M10" o "M10".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M11" o "M11".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

5 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M13" o "M13".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

15 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M14" o "M14".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

25 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M15" o "M15".

[0231] En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

35 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M16" o "M16".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

- 5 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M17" o "M17".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

- 10 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

- 15 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M18" o "M18".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

- 20 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

- 25 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M19" o "M19".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

- 30 3' — YXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, los residuos subrayados son monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En otra realización relacionada, el ARNicD comprende:

- 35 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

- 40 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M20" o "M20".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M22" o "M22".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M24" o "M24".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX—5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M25" o "M25".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M26" o "M26".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

5 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M27" o "M27".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

15 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M28" o "M28".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en la que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

25 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M29" o "M29".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

35 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M34" o "M34".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

- 5 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M35" o "M35".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

- 10 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

- 15 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M37" o "M37".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

- 20 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

- 25 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M38" o "M38".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

- 30 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

- 35 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M40" o "M40".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

- 40 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M41*" o "M41*".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M36*" o "M36*".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M42*" o "M42*".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M43*" o "M43*".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M44*" o "M44*".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

- 5 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

- 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
10 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M46*" o "M46*".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

- 15 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

- 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
20 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M47*" o "M47*".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

- 25 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

- 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
30 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M48*" o "M48*".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

- 35 5'— XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'
3'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

- 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'
40 3'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M52*" o "M52*".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M54" o "M54".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M55" o "M55".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M56" o "M56".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M57" o "M57".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

5 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M58" o "M58".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

10 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

15 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M59" o "M59".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

20 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

25 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M60" o "M60".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

30 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

35 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M61" o "M61".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

40 5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

- 5 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M62*" o "M62*".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

- 10 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

- 15 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M63*" o "M63*".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

- 20 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

- 25 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M64*" o "M64*".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

- 30 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

- 35 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M65*" o "M65*".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

- 40 3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M66*" o "M66*".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M67*" o "M67*".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX — 3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3' — XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M68*" o "M68*".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-3'

3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M69*" o "M69*".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-3'

3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

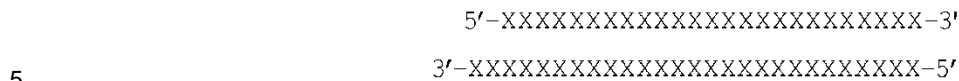
en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

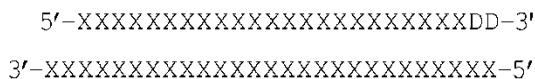
3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M70*" o "M70*".

En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

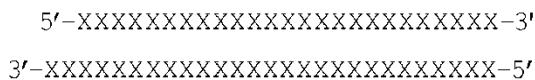


en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

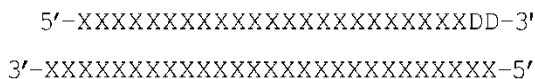


10 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M71*" o "M71*".

En otras formas de realización, el ARNicD comprende:

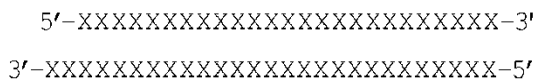


15 en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:

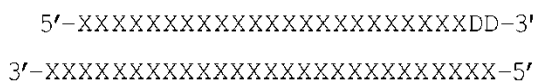


en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M72*" o "M72*".

20 En realizaciones adicionales, el ARNicD comprende:

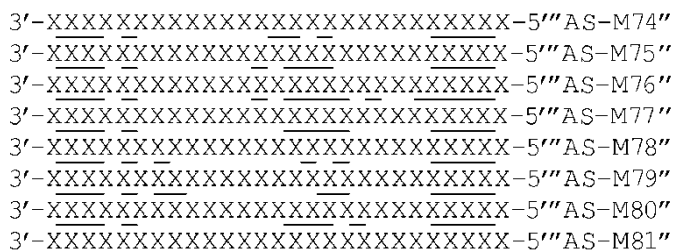


en las que "X" = ARN y "X" = ARN de 2'-O-metilo. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. En una realización adicional relacionada, el ARNicD comprende:



25 en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo y "D" = ADN. La cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Este patrón de modificación también se denomina en el presente documento patrón de modificación "AS-M73*" o "M73*".

Ejemplos de modificaciones adicionales de cadena antisentido incluyen las siguientes:



3'-XpXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M82"
3'-XpXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M83"
3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M84"
3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M85"
3'-FFFFXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXFFFF-5'"AS-M88"
3'-XXXXFXFXFXFXFXFXFXFXFXFX-5'"AS-M89"
3'-FFFXFXFXFXFXFXFXFXFXFX-5'"AS-M90"
3'-FFFFXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXFF-5'"AS-M91"
3'-XXXXXXFXXXXXXXXXFXFXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M92"
3'-FFFXFXXXXXXXXXXXXXXXXXFXXXXXXXXXX-5'"AS-M93"
3'-FFFXFXFXXXXXXXXXFXFXFXFXFX-5'"AS-M94"
3'-FFFXFXFXFXFXFXFXFXFXFX-5'"AS-M95"
3'-FFFXFXFXFXFXFXFXFXFXFX-5'"AS-M96"
3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M210"

3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M74**"
3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M75**"
3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M76**"
3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M77**"
3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M78**"
3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M79**"
3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M80**"
3'-XpXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M82**"
3'-XpXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M83**"
3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M84**"
3'-XFFXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXFFFF-5'"AS-M88**"
3'-XXXXFXFXFXFXFXFXFXFXFXFX-5'"AS-M89**"
3'-XFFFXFXFXFXFXFXFXFXFXFX-5'"AS-M90**"
3'-XFFXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXFF-5'"AS-M91**"
3'-XXXXXXFXXXXXXXXXFXFXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M92**"
3'-XFFFXFXXXXXXXXXXXXXFXFXFXFXFX-5'"AS-M93**"
3'-XFFFXFXFXFXFXFXFXFXFXFX-5'"AS-M94**"
3'-XFFFXFXFXFXFXFXFXFXFXFX-5'"AS-M95**"
3'-XFFFXFXFXFXFXFXFXFXFXFX-5'"AS-M96**"
3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'"AS-M210**"

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "D" = ADN, "F" = AN de 2'-Fluoro y "p" = enlace fosforotioato.

En ciertas realizaciones adicionales, la cadena antisentido de los ARNbc seleccionados de la invención se extiende, 5
opcionalmente en el extremo terminal 5', con un ejemplo de extensión 5' de los patrones de modificación de la base
"AS-M8", "AS-M17" y "AS-M48" respectivamente representados de la siguiente manera:

3'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXU**AGCUAUCGT**— 5' "AS-M8, extendido" (SEQ ID NO: 3493)

3'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXU**AGCU**AUCGT— 5' "AS-M17, extendido" (SEQ ID NO: 3493)

3'—XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXU**AGCUAUCGT**—5' "AS-M48, extendido" (SEQ ID NO: 3493)

10 en las que "X" = ARN; "X" = ARN de 2'-O-metilo; "F" = AN de 2'-Fluoro y "**A**" en negrita, la cursiva indica un residuo de 2'-fluoro-adenina.

En ciertas realizaciones, la cadena sentido de un ARNicD de la invención está modificada, ejemplos de formas específicas de modificaciones de la cadena sentido se muestran a continuación, y se contempla que tales cadenas sentido modificadas pueden ser sustituidas por la cadena sentido de cualquiera de los ARNicD mostrados anteriormente para generar un ARNicD que comprende una cadena sentido representada a continuación que se hibrida con una cadena antisentido representada anteriormente. Los ejemplos de patrones de modificación de la cadena de sentido incluyen:

5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM1"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM2"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM3"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM4"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM5"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM6"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM7"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM8"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM9"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM10"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM11"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM12"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM13"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM14"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM15"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM16"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM17"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM18"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM19"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM20"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM21"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM23"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM24"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM25"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM30"

5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM31"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM32"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM33"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM34"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM35"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM36"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM37"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM38"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM39"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM40"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM41"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM42"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM43"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM44"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM45", "SM47"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM46"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM48"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM49"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM50"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM51"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM52"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM53"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM54"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM55"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM56"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM57"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM58"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM59"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM60"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM61"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM62"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM63"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM64"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM65"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXpDpD-3' "SM66"
 5'-XpXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM67"
 5'-XpXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXpDpD-3' "SM68"
 5'-DXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM69"
 5'-DpXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXpDpD-3' "SM70"
 5'-DXDXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM71"
 5'-DpDXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM72"
 5'-XXDXXXXXXXXXDXXXXXXXXXDD-3' "SM73"
 5'-XpDXXXXXXXXXDXXXXXXXXXDD-3' "SM74"
 5'-DXDXXXXXXXXXDXDXDXDXDD-3' "SM75"
 5'-DpDXXXXXXXXXDXDXDXDXDD-3' "SM76"
 5'-XpXpXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM77"

5'-XpXpXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXpDpD-3' "SM78"
 5'-DpXpDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM79"
 5'-XpXpDXXXXXXXXDXXXXXXXXDD-3' "SM80"
 5'-DXDXDXDXDXDXDXDXDXDXDXDD-3' "SM81"
 5'-DpXDXDXDXDXDXDXDXDXDXDXpDpD-3' "SM82"
 5' C3 spacer-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM83"
 5' C3 spacer-XXDXXXXDXXXXDXXXXDXXXXDD-3' "SM84"
 5' C3 spacer-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXpDpD-3' "SM85"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXpDpD-3' "SM86"
 5'-XpXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM87"
 5'-XpXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXpDpD-3' "SM88"
 5'-DXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM89"
 5'-DpXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXpDpD-3' "SM90"
 5'-DXDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM91"
 5'-DpDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM92"
 5'-XXDXXXXXXXXXDXXXXXXXXXDD-3' "SM93"
 5'-XpDXXXXXXXXXDXXXXXXXXXDD-3' "SM94"
 5'-DXDXXXXXXXXXDXDXDXDXDXDD-3' "SM95"
 5'-DpDXXXXXXXXXDXDXDXDXDXDD-3' "SM96"
 5'-XpXpXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM97"
 5'-XpXpXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXpDpD-3' "SM98"
 5'-DpXpDXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM99"
 5'-XpXpDXXXXXXXXDXDXDXDXDXDD-3' "SM100"
 5'-DXDXXXXXXXXXDXDXDXDXDXDD-3' "SM101"
 5'-DpDXDXDXDXDXDXDXDXDXDXpDpD-3' "SM102"
 5' C3 spacer-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM103"
 5' C3 spacer-XXDXXXXDXXXDXXXDXXXDXXXDD-3' "SM104"
 5' C3 spacer-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXpDpD-3' "SM105"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM106"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM107"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM108"
 5'-XFXFXFXFXFXFXFXFXFXFXDD-3' "SM110"
 5'-XXXFXFXFXFXFXFXFXFXFXFXDD-3' "SM111"
 5'-XFXFXFXFXFXFXFXFXFXFXDD-3' "SM112"
 5'-XpFXFXFXFXFXFXFXFXFXFXpDpD-3' "SM113"
 5'-XFXFXFXFXFXFXFXFXFXFXDD-3' "SM114"
 5'-XXXXFFFXFXFXFXFXFXFXFXFXDD-3' "SM115"
 5'-XFXFXFXFXFXFXFXFXFXFXDD-3' "SM116"
 5'-XFXFFFXXFXFXFXFXFXFXFXFXDD-3' "SM117"
 5'-XFXFXFXFXFXFXFXFXFXFXDD-3' "SM118"
 5'-XpFXFXFXFXFXFXFXFXFXFXpDpD-3' "SM119"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM250"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM251"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3' "SM252"

[illegible]

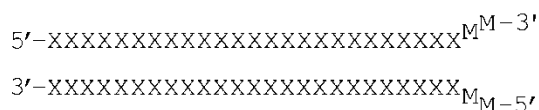
5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-3' "SM22"
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-3
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-3'
 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-3'

en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "D" = ADN, "F" = AN de 2'-Fluoro y "p" = enlace fosforotioato.

Los patrones de modificación anteriores también se pueden incorporar, por ejemplo, en las estructuras de ARNicD extendidas y las estructuras de ARNicD con errores de emparejamiento y/o deshilachadas que se describen a continuación.

En otra realización, el ARNicD comprende cadenas que tienen longitudes iguales que poseen 1-3 residuos con errores de emparejamiento que sirven para orientar la escisión con Dicer (específicamente, una o más de las posiciones 1, 2 o 3 en la primera cadena del ARNicD, cuando se numeran desde el residuo terminal 3', no son coincidentes con los

residuos correspondientes de la región del extremo terminal 5' en la segunda cadena cuando la primera y la segunda cadenas se hibridan entre sí). Se muestra un ejemplo de agente de ARNicD de 27mer con dos residuos terminales con errores de emparejamiento:

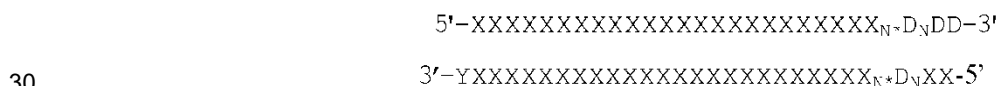


- 5 en las que "X" = ARN, "M" = residuos de ácido nucleico (ARN, ADN o ácidos nucleicos no naturales o modificados) que no forman pares de bases (enlace de hidrógeno) con los residuos "M" correspondientes de la cadena complementaria cuando las cadenas se hibridan. Cualquiera de los residuos de tales agentes puede ser opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo - alternando posicionamiento de monómeros de ARN de 2'-O-metilo que comienza desde el residuo terminal 3' de la cadena inferior (segunda), como se muestra para los agentes asimétricos anteriores, también se pueden usar en el agente de ARNicD "romo/deshilachado" anterior. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido.

- 15 En ciertas realizaciones adicionales, la presente invención proporciona composiciones para ARN de interferencia (ARNi) que poseen una o más desoxirribonucleótidos de bases emparejadas dentro de una región de un ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) que está posicionado 3' de un sitio de escisión con Dicer de cadena sentido proyectada y correspondientemente 5' de un sitio de escisión con Dicer de cadena antisentido proyectada. Las composiciones de la invención comprenden un ARNbc que es una molécula precursora, es decir, el ARNbc de la presente invención se procesa *in vivo* para producir un pequeño ácido nucleico interferente activo (ARNic). Dicer procesa el ARNbc hasta un ARNic activo que se incorpora en RISC.

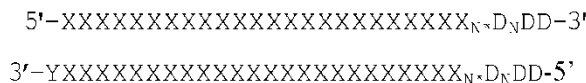
- 20 En determinadas realizaciones, los agentes de ARNicD de la invención pueden tener los siguientes ejemplos de estructuras (teniendo en cuenta que se puede combinar cualquiera de los siguientes ejemplos de estructuras, por ejemplo, con los patrones de modificación de la cadena inferior de las estructuras descritas anteriormente en un ejemplo específico, el patrón de modificación de la cadena inferior que se muestra en cualquiera de las estructuras anteriores se aplica a los 27 residuos más 3' de la cadena inferior de cualquiera de las siguientes estructuras; en otro ejemplo específico, el patrón de modificación de la cadena inferior que se muestra en cualquiera de las estructuras anteriores sobre los 23 residuos más 3' de la cadena inferior se aplica a los 23 residuos más 3' de la cadena inferior de cualquiera de las siguientes estructuras):

En una de tales realizaciones, el ARNicD comprende lo siguiente (un ejemplo de ARNicD "extendido a la derecha", "ADN extendido"):



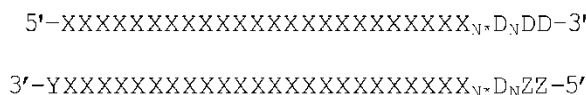
- en las que "X" = ARN, "Y" es un dominio saliente opcional compuesto por 0-10 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo en ciertas realizaciones, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, "D" = ADN y "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido.

En una realización relacionada, el ARNicD comprende:



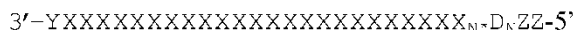
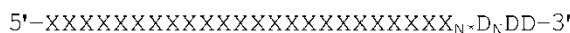
- 40 en las que "X" = ARN, "Y" es un dominio saliente opcional compuesto por 0-10 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo en ciertas realizaciones, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, "D" = ADN y "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido.

- 45 En una realización adicional, el ARNicD comprende:



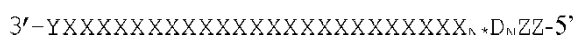
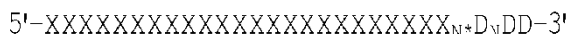
en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente opcional compuesto por 0-10 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo; en ciertas realizaciones, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo monómeros, "D" = ADN, "Z" = ADN o ARN, y "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10. "N*" = 0 a 15 o más, pero
5 opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido, con monómeros de ARN de 2'-O-metilo ubicados en residuos alternos a lo largo de la cadena superior, en lugar de la cadena inferior representada actualmente en el esquema anterior.

En otra de tales realizaciones, el ARNicD comprende:



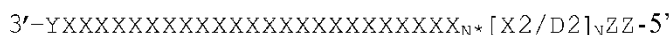
en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente opcional compuesto por 0-10 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo; en ciertas realizaciones, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, "D" = ADN, "Z" =
15 ADN o ARN, y "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido, con monómeros de ARN de 2'-O-metilo ubicados en residuos alternos a lo largo de la cadena superior, en lugar de la cadena inferior representada actualmente en el esquema anterior.

En otra de tales realizaciones, el ARNicD comprende:



en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "Y" es un dominio saliente opcional compuesto por 0-10 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo; en ciertas realizaciones, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, "D" = ADN, "Z" =
25 ADN o ARN, y "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido, con monómeros de ARN de 2'-O-metilo ubicados en residuos alternos a lo largo de la cadena superior, en lugar de la cadena inferior representada actualmente en el esquema anterior.

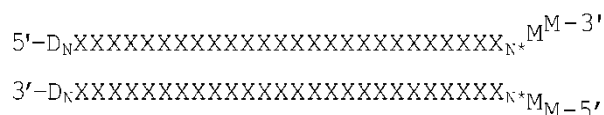
En otra realización, el ARNicD comprende:



en las que "X" = ARN, "Y" es un dominio saliente opcional compuesto por 0-10 monómeros de ARN que son
35 opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo en ciertas realizaciones, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, "D" = ADN, "Z" = ADN o ARN, y "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10, en los que al menos un D1_N está presente en la cadena superior y tiene bases emparejadas con una D2_N correspondiente en la cadena inferior. Opcionalmente, D1_N y D1_{N+1} tiene bases emparejadas con la correspondiente D2_N y D2_{N+1}; D1_N, D1_{N+1} y D1_{N+2} tiene bases emparejadas con la correspondiente D2_N, D1_{N+1} y D1_{N+2}, etc. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En una
40 realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido, con monómeros de ARN de 2'-O-metilo ubicados en residuos alternos a lo largo de la cadena superior, en lugar de la cadena inferior representada actualmente en el esquema anterior.

En las estructuras representadas en el presente documento, el extremo terminal 5' de la cadena sentido o de la cadena antisentido puede comprender opcionalmente un grupo fosfato.

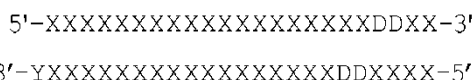
45 En otra realización, un ARNicD extendido en ADN:ADN comprende cadenas que tienen longitudes iguales que poseen 1-3 residuos con errores de emparejamiento que sirven para orientar la escisión con Dicer (específicamente, una o más de las posiciones 1, 2 o 3 en la primera cadena del ARNicD, cuando se numeran desde el residuo del terminal 3', se emparejan erróneamente con los residuos correspondientes de la región del terminal 5' en la segunda cadena cuando la primera y la segunda cadenas se hibridan entre sí). Se muestra un ejemplo de agente de ARNicD extendido
50 en ADN:ADN con dos residuos terminales con errores de emparejamiento:



en las que "X" = ARN, "M" = residuos de ácido nucleico (ARN, ADN o ácidos nucleicos modificados o no naturales) que no emparejan bases (enlace de hidrógeno) con los residuos "M" correspondientes de una cadena complementaria cuando las cadenas se hibridan, "D" = ADN y "N" = 1 a 50 o más, pero es opcionalmente 1-15 u, opcionalmente, 1-8.

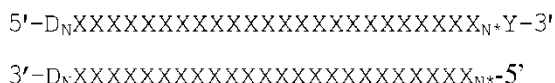
5 "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Cualquiera de los residuos de tales agentes puede ser opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo alternando el posicionamiento de monómeros de ARN de 2'-O-metilo que comienza desde el residuo terminal 3' de la (segunda) cadena inferior, como se muestra para los agentes asimétricos anteriores, también se pueden usar en el agente de ARNicD "romo/deshilachado" anterior. En una realización, la cadena superior (primera cadena) es la cadena sentido y la cadena inferior (segunda cadena) es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido. Modificación y los patrones de extensión con ADN: ADN que son paralelos a los mostrados anteriormente para agentes asimétricos/salientes también pueden incorporarse en tales agentes "romos/deshilachados".

En una realización, se proporciona un agente de ARNicD de longitud extendida que comprende desoxirribonucleótidos colocados en sitios modelados para funcionar a través del direccionamiento específico de la escisión con Dicer, pero
15 que no requiere la presencia de un desoxirribonucleótido de pares de bases en la estructura del ARNbc. Se muestra un ejemplo de estructura para tal molécula:



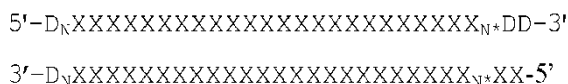
en las que "X" = ARN, "Y" es un dominio saliente opcional compuesto por 0-10 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo en ciertas realizaciones, "Y" es un dominio saliente compuesto por
20 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido. La estructura anterior está modelada para obligar a Dicer a escindir un mínimo de un dúplex de 21 unidades como su forma de procesamiento posterior principal. En realizaciones en las que la cadena inferior de la estructura anterior es la cadena antisentido, el posicionamiento de
25 dos residuos de desoxirribonucleótido en el último y penúltimo residuo del extremo terminal 5' de la cadena antisentido ayudará a reducir los efectos fuera del objetivo (como han demostrado estudios anteriores una modificación 2'-O-metilo de al menos la penúltima posición desde el extremo terminal 5' de la cadena antisentido para reducir los efectos fuera del objetivo; véase, por ejemplo, el documento US 2007/0223427).

En una realización, el ARNicD comprende lo siguiente (un ejemplo de ARNicD "extendido a la izquierda", "ADN extendido"):



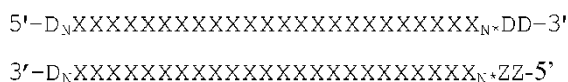
en las que "X" = ARN, "Y" es un dominio saliente opcional compuesto por 0-10 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo en ciertas realizaciones, "Y" es un dominio saliente compuesto por
35 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, "D" = ADN y "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido.

En una realización relacionada, el ARNicD comprende:



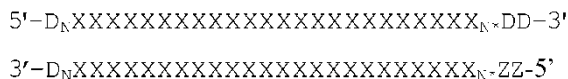
40 en las que "X" = ARN, opcionalmente un monómero ARN de 2'-O-metilo, "D" = ADN, "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido.

En una realización adicional, el ARNicD comprende:



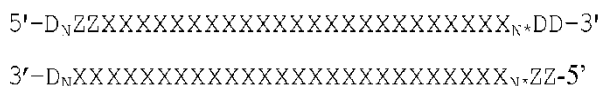
en las que "X" = ARN, opcionalmente un monómero ARN de 2'-O-metilo, "D" = ADN, "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. "Z" = ADN o ARN. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido, con monómeros de ARN de 2'-O-metilo ubicados en residuos alternos a lo largo de la cadena superior, en lugar de la cadena inferior representada actualmente en el esquema anterior.

En otra de tales realizaciones, el ARNicD comprende:



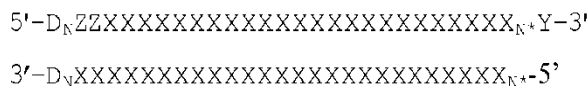
en las que "X" = ARN, opcionalmente un monómero ARN de 2'-O-metilo, "D" = ADN, "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. "Z" = ADN o ARN. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido, con monómeros de ARN de 2'-O-metilo ubicados en residuos alternos a lo largo de la cadena superior, en lugar de la cadena inferior representada actualmente en el esquema anterior.

En otra de tales realizaciones, el ARNicD comprende:



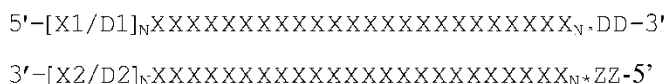
en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "D" = ADN, "Z" = ADN o ARN y "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido, con monómeros de ARN de 2'-O-metilo ubicados en residuos alternos a lo largo de la cadena superior, en lugar de la cadena inferior representada actualmente en el esquema anterior.

En otra de tales realizaciones, el ARNicD comprende:



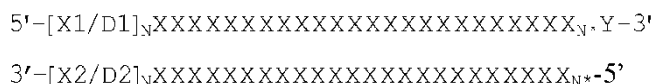
en las que "X" = ARN, "X" = ARN de 2'-O-metilo, "D" = ADN, "Z" = ADN o ARN y "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. "Y" es un dominio saliente opcional compuesto por 0-10 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo; en ciertas realizaciones, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido, con monómeros de ARN de 2'-O-metilo ubicados en residuos alternos a lo largo de la cadena superior, en lugar de la cadena inferior representada actualmente en el esquema anterior.

En otra realización, el ARNicD comprende:



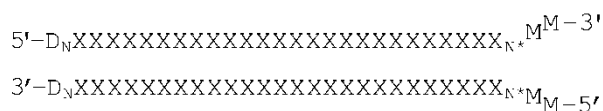
en las que "X" = ARN, "D" = ADN, "Z" = ADN o ARN, y "N" = 1 a 50 o más, pero es opcionalmente 1-8 o 1-10, en las que al menos un $D1_N$ está presente en la cadena superior y está emparejado con una base $D2_N$ correspondiente en la cadena inferior. Opcionalmente, $D1_N$ y $D1_{N+1}$ tiene bases emparejadas con el correspondiente $D2_N$ y $D2_{N+1}$; $D1_N$, $D1_{N+1}$ y $D1_{N+2}$ tiene bases emparejadas con el correspondiente $D2_N$, $D1_{N+1}$ y $D1_{N+2}$, etc. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido, con monómeros de ARN de 2'-O-metilo ubicados en residuos alternos a lo largo de la cadena superior, en lugar de la cadena inferior representada actualmente en el esquema anterior.

En una realización relacionada, el ARNicD comprende:



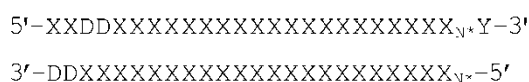
en las que "X" = ARN, "D" = ADN, "Y" es un dominio saliente opcional compuesto por 0-10 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo en ciertas realizaciones, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10, en los que al menos un D_{1N} está presente en la cadena superior y tiene bases emparejadas con un correspondiente D_{2N} en la cadena inferior. Opcionalmente, D_{1N} y D_{1N+1} tiene bases emparejadas con el correspondiente D_{2N} y D_{2N+1}; D_{1N}, D_{1N+1} y D_{1N+2} tiene bases emparejadas con el correspondiente D_{2N}, D_{1N+1} y D_{1N+2}, etc. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido, con monómeros de ARN de 2'-O-metilo ubicados en residuos alternos a lo largo de la cadena superior, en lugar de la cadena inferior representada actualmente en el esquema anterior.

En otra realización, el ARNicD extendido en ADN:ADN comprende cadenas que tienen longitudes iguales que poseen 1-3 residuos con errores de emparejamiento que sirven para orientar la escisión con Dicer (específicamente, una o más de las posiciones 1, 2 o 3 en la primera cadena del ARNicD, cuando se numera desde el residuo del terminal 3', se emparejan erróneamente con los residuos correspondientes de la región del terminal 5' en la segunda cadena cuando la primera y la segunda cadenas se hibridan entre sí). Se muestra un ejemplo de agente de ARNicD extendido en ADN:ADN con dos residuos terminales con errores de emparejamiento:

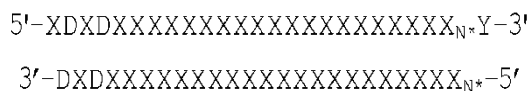


en las que "X" = ARN, "M" = residuos de ácido nucleico (ARN, ADN o ácidos nucleicos modificados o no naturales) que no emparejan sus bases (enlace de hidrógeno) con los residuos "M" correspondientes de una cadena complementaria cuando las cadenas se hibridan, "D" = ADN y "N" = 1 a 50 o más, pero opcionalmente es 1-8 o 1-10. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Cualquiera de los residuos de tales agentes puede ser opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, alternando el posicionamiento de monómeros de ARN de 2'-O-metilo que comienza desde el residuo terminal 3' de la (segunda) cadena inferior, como se muestra para los agentes asimétricos más arriba, también se pueden usar en el agente asimétricos en el agente de ARNicD "romo/deshilachado" anterior. En una realización, la cadena superior (primera cadena) es la cadena sentido y la cadena inferior (segunda cadena) es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido. Modificación y patrones de extensión de ADN:ADN que son paralelos a los mostrados anteriormente para agentes asimétricos/salientes también pueden incorporarse en tales agentes "romos/deshilachados".

En otra realización, se proporciona un agente de ARNicD de longitud extendida que comprende desoxirribonucleótidos colocados en sitios modelados para funcionar a través del direccionamiento específico de la escisión con Dicer, pero que no requiere la presencia de un desoxirribonucleótido de bases emparejadas en la estructura del ARNbc. Se muestran ejemplos de estructuras para dicha molécula:



o



en las que "X" = ARN, "Y" es un dominio saliente opcional compuesto por 0-10 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo en ciertas realizaciones, "Y" es un dominio saliente compuesto por 1-4 monómeros de ARN que son opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, y "D" = ADN. "N*" = 0 a 15 o más, pero opcionalmente es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En una realización, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido. Alternativamente, la cadena inferior es la cadena sentido y la cadena superior es la cadena antisentido.

En cualquiera de las realizaciones anteriores en las que la cadena inferior de la estructura anterior es la cadena antisentido, el posicionamiento de dos residuos de desoxirribonucleótidos en el último y penúltimo residuo del extremo terminal 5' de la cadena antisentido ayudará a reducir los efectos fuera del objetivo (como estudios anteriores han demostrado una modificación de 2'-O-metilo de al menos la penúltima posición del extremo terminal 5' de la cadena antisentido reduce los efectos fuera del objetivo; véase, por ejemplo, el documento US 2007/0223427).

En determinadas realizaciones, los residuos "D" de las estructuras anteriores incluyen al menos un PS-ADN o PS-ARN. Opcionalmente, los residuos "D" de las estructuras anteriores incluyen al menos un nucleótido modificado que inhibe la escisión con Dicer.

Mientras que los agentes de ARNicD "extendido en ADN" descritos anteriormente pueden clasificarse como "extendidos a la izquierda" o "extendidos a la derecha", los agentes de ARNicD que comprenden secuencias que contienen ADN extendido a la izquierda y a la derecha dentro de un solo agente (por ejemplo, ambos flancos que rodean una estructura central de ARNbc son extensiones de ADNbc) también se pueden generar y usar de manera similar a las descritas en el presente documento para agentes "extendidos a la derecha" y "extendidos a la izquierda".

El ARNicD de la presente invención comprende además una fracción o dominio de enlace que une el extremo terminal 3' de la cadena sentido y el extremo terminal 5' de la cadena antisentido. La fracción de enlace es un tetrabucle.

En una realización, el agente de ARNicD tiene una estructura asimétrica, con la cadena sentido que tiene una longitud de 25 pares de bases y la cadena antisentido con una longitud de 27 pares de bases con una saliente 3' de 1-4 bases (por ejemplo, una saliente 3' de una base, una saliente 3' de dos bases, una saliente 3' de tres bases o una saliente 3' de cuatro bases). En otra realización, este agente de ARNicD tiene una estructura asimétrica que contiene además 2 desoxinucleótidos en el extremo terminal 3' de la cadena sentido.

En otra realización, el agente de ARNicD tiene una estructura asimétrica, con la cadena antisentido que tiene una longitud de 25 pares de bases, y la cadena sentido que tiene una longitud de 27 pares de bases con una saliente 3' de 1-4 bases (por ejemplo, una saliente 3' de una base, una saliente 3' de dos bases, una saliente 3' de tres bases o una saliente 3' de cuatro bases). En otra realización, este agente de ARNicD tiene una estructura asimétrica que contiene además 2 desoxirribonucleótidos en el extremo terminal 3' de la cadena antisentido.

Ejemplos de agentes de ARNicD de α -1 antitripsina y sus secuencias diana de α -1 antitripsina asociadas incluyen lo siguiente, presentado en la siguiente serie de tablas. Como se señaló anteriormente, los agentes de ARNicD como se reivindica ahora están, sin embargo, confinados a tener una cadena antisentido de 19-35 nucleótidos que es complementaria a la secuencia diana de 19 mer de la SEQ. ID. NO: 1547.

Número de Tabla:

(2) Agentes de ARNicD anti- α -1 antitripsina humanos seleccionados (asimétricos);

(3) ARNicD anti- α -1 antitripsina humanos seleccionados, dúplex no modificados (asimétricos);

(4) Secuencias diana de ARNicD (21 mer) en ARNm de α -1 antitripsina;

(5) ARNicD "romos/romos" anti- α -1 antitripsina humanos seleccionados;

(6) Secuencias diana de 19 nucleótidos componentes del ARNicD en ARNm de α -1 antitripsina;

(7) Agentes de ARNicD anti- α -1 antitripsina humanos adicionales (asimétricos);

(8) ARNicD anti- α -1 antitripsina humanos adicionales, dúplex no modificados (asimétricos);

(9) Secuencias diana de ARNicD adicionales (21 mer) en ARNm de α -1 antitripsina;

(10) ARNicD "romos/romos" de anti- α -1 antitripsina humanos adicionales;

(11) Secuencias diana de 19 nucleótidos adicionales componentes del ARNicD en el ARNm de α -1 antitripsina

(12) Otros agentes de ARNicD anti- α -1 antitripsina humanos (asimétricos);

(13) Otros ARNicD anti- α -1 antitripsina humanos adicionales, dúplex no modificados (asimétricos);

(14) Otras secuencias diana de ARNic adicionales (21 meros) en ARNm de α -1 antitripsina;

(15) Otros ARNicD "romos/romos" de anti- α -1 antitripsina humanos;

(16) Secuencias diana de 19 nucleótidos adicionales componentes del ARNicD en el ARNm de α -1 antitripsina;

(17) Otros agentes de ARNicD de anti- α -1 antitripsina humana (asimétricos);

(18) Otros ARNicD anti- α -1 antitripsina humanos, dúplex no modificados (asimétricos);

(19) Otras secuencias diana de ARNicD (21 mer) en ARNm de α -1 antitripsina;

(20) Otros ARNicD "romos/romos" de anti- α -1 antitripsina humanos; y

(21) Otras secuencias diana de 19 nucleótidos componentes del ARNicD en el ARNm de α -1 antitripsina

Tabla 2: Agentes de ARN^{ic}D anti- α -1 antitripsina humanos seleccionados (asimetrías)

5'-CAUCCACCAUGAUCAGGAUCAC _{cc} -3' (SEQ ID NO: 1)
3'- <u>AUGUAGGGUGGUAGUAGUCCUAGUGGG</u> -5' (SEQ ID NO: 199)
AAT-395 Diana: 5'-TACATCCCACCATGATCAGGATCACCC-3' (SEQ ID NO: 397)
5'-CAGCUGGCACACCAGUCCAACAG _{ca} -3' (SEQ ID NO: 2)
3'- <u>CGGU_CGACCGUGUGGU_CAGGUUGUCGU</u> -5' (SEQ ID NO: 200)
AAT-475 Diana: 5'-GCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCA-3' (SEQ ID NO: 398)
5'-GCUGGCACACCAGUCCAACAGC _{ac} -3' (SEQ ID NO: 3)
3'- <u>GUCGACCGUGUGGU_CAGGUUGUCGUGG</u> -5' (SEQ ID NO: 201)
AAT-477 Diana: 5'-CAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACC-3' (SEQ ID NO: 399)
5'-GGCACCAGUCCAACAGCACCA _{at} -3' (SEQ ID NO: 4)
3'- <u>GACCGUGUGGUCAGGU_CUUCGUGGUUA</u> -5' (SEQ ID NO: 202)
AAT-480 Diana: 5'-CTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAAT-3' (SEQ ID NO: 400)
5'-GCACACCAGUCCAACAGCACCA _{at} -3' (SEQ ID NO: 5)
3'- <u>ACCGUGUGGUCAGGU_CUUCGUGGUUAU</u> -5' (SEQ ID NO: 203)
AAT-481 Diana: 5'-TGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATA-3' (SEQ ID NO: 401)
5'-CACACCAGUCCAACAGCACCAU _{at} -3' (SEQ ID NO: 6)
3'- <u>CCGUGUGGUCAGGU_CUUCGUGGUUAUA</u> -5' (SEQ ID NO: 204)
AAT-482 Diana: 5'-GGCACACCAGTCCAACAGCACCAATAT-3' (SEQ ID NO: 402)
5'-ACACCAGUCCAACAGCACCAUA _{tc} -3' (SEQ ID NO: 7)
3'- <u>CGUGUGGUCAGGU_CUUCGUGGUUAUAG</u> -5' (SEQ ID NO: 205)
AAT-483 Diana: 5'-GCACACCAGTCCAACAGCACCAATATC-3' (SEQ ID NO: 403)
5'-CACCAGUCCAACAGCACCAUAU _{ct} -3' (SEQ ID NO: 8)
3'- <u>GUGUGGUCAGGU_CUUCGUGGUUAUAGA</u> -5' (SEQ ID NO: 206)
AAT-484 Diana: 5'-CACACCAGTCCAACAGCACCAATATCT-3' (SEQ ID NO: 404)
5'-CCAAUAUCUUCUUCUCCCCAGUG _{ag} -3' (SEQ ID NO: 9)
3'- <u>GUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUC</u> -5' (SEQ ID NO: 207)
AAT-500 Diana: 5'-CACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAG-3' (SEQ ID NO: 405)
5'-CAUAUCUUCUUCUCCCCAGUGA _{gc} -3' (SEQ ID NO: 10)
3'- <u>UGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCG</u> -5' (SEQ ID NO: 208)
AAT-501 Diana: 5'-ACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGC-3' (SEQ ID NO: 406)

5'—AAUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGca—3' (SEQ ID NO: 11)
 3'—GGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGU—5' (SEQ ID NO: 209)
 AAT-502 Diana: 5'—CCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCA—3' (SEQ ID NO: 407)

5'—AUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCat—3' (SEQ ID NO: 12)
 3'—GUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUA—5' (SEQ ID NO: 210)
 AAT-503 Diana: 5'-CAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCAT-3' (SEQ ID NO: 408)

5'—UAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAtc—3' (SEQ ID NO: 13)
 3'—UUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAG—5' (SEQ ID NO: 211)
 AAT-504 Diana: 5'—AATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATC—3' (SEQ ID NO: 409)

5'—AUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUcg—3' (SEQ ID NO: 14)
 3'—UAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGC—5' (SEQ ID NO: 212)
 AAT-505 Diana: 5'—ATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCG—3' (SEQ ID NO: 410)

5'—UCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCgc—3' (SEQ ID NO: 15)
 3'—AUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCG—5' (SEQ ID NO: 213)
 AAT-506 Diana: 5'—TATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGC—3' (SEQ ID NO: 411)

5'—CUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGct—3' (SEQ ID NO: 16)
 3'—UAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCGA—5' (SEQ ID NO: 214)
 AAT-507 Diana: 5'—ATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCT—3' (SEQ ID NO: 412)

5'—UUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGcta—3' (SEQ ID NO: 17)
 3'—AGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCGAU—5' (SEQ ID NO: 215)
 AAT-508 Diana: 5'—TCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTA—3' (SEQ ID NO: 413)

5'—UCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCUac—3' (SEQ ID NO: 18)
 3'—GAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCGAUG—5' (SEQ ID NO: 216)
 AAT-509 Diana: 5'—CTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTAC—3' (SEQ ID NO: 414)

5'—CUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCUAca—3' (SEQ ID NO: 19)
 3'—AAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCGAUGU—5' (SEQ ID NO: 217)
 AAT-510 Diana: 5'—TTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACA—3' (SEQ ID NO: 415)

5'—UCUCCCCAGUGAGCAUCGCUACAgc—3' (SEQ ID NO: 20)
 3'—GAAGAGGGGUCACUCGUAGCGAUGUCG—5' (SEQ ID NO: 218)
 AAT-512 Diana: 5'—CTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGC—3' (SEQ ID NO: 416)

5'—CUCCCCAGUGAGCAUCGCUACAGcc—3' (SEQ ID NO: 21)

ES 2 905 257 T3

3'—AAGAGGGGUACUCGUAGCGAUGUCGG—5' (SEQ ID NO: 219)
AAT-513 Diana: 5'—TTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCC—3' (SEQ ID NO: 417)

5'—CCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCctt—3' (SEQ ID NO: 22)
3'—GAGGGGUACUCGUAGCGAUGUCGGA—5' (SEQ ID NO: 220)
AAT-515 Diana: 5'—CTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTT—3' (SEQ ID NO: 418)

5'—ACAGCCUUUGCAAUGCUCUCCCUgg—3' (SEQ ID NO: 23)
3'—GAUGUCGAAACGUUACGAGAGGGACC—5' (SEQ ID NO: 221)
AAT-532 Diana: 5'—CTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGG—3' (SEQ ID NO: 419)

5'-UGCAAUGCUCUCCCUGGGGACCAg-3' (SEQ ID NO: 24)
3'—AAACGUUACGAGAGGGACCCCUGGUUC—5' (SEQ ID NO: 222)
AAT-540 Diana: 5'—TTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAG—3' (SEQ ID NO: 420)

5'—AAAUCCUGGAGGGCCUGAAUUUCaa—3' (SEQ ID NO: 25)
3'—ACUUUAGGACCUCCCGGACUAAAGUU—5' (SEQ ID NO: 223)
AAT-581 Diana: 5'—TGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAA—3' (SEQ ID NO: 421)

5'-AAUCCUGGAGGGCCUGAAUUUCAac-3' (SEQ ID NO: 26)
3'—CUUUAGGACCUCCCGGACUAAAGUUUG—5' (SEQ ID NO: 224)
AAT-582 Diana: 5'—GAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAAC—3' (SEQ ID NO: 422)

5'-AUCCUGGAGGGCCUGAAUUUCAacc-3' (SEQ ID NO: 27)
3'—UUUAGGACCUCCCGGACUAAAGUUUGG—5' (SEQ ID NO: 225)
AAT-583 Diana: 5'—AAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACC—3' (SEQ ID NO: 423)

5'-CCUGGAGGGCCUGAAUUUCAACctc-3' (SEQ ID NO: 28)
3'—UAGGACCUCCCGGACUAAAGUUUGGAG—5' (SEQ ID NO: 226)
AAT-585 Diana: 5'—ATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTC—3' (SEQ ID NO: 424)

5'—CUGGAGGGCCUGAUUUCAACCUca—3' (SEQ ID NO: 29)
3'—AGGACCUCCCGGACUAAAGUUUGGAGU—5' (SEQ ID NO: 227)
AAT-586 Diana: 5'—TCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCA—3' (SEQ ID NO: 425)

5'—UGGAGGGGCCUGAUUUCAACCUcAc—3' (SEQ ID NO: 30)
3'—GGACCUCCCGGACUAAAGUUUGGAGUG—5' (SEQ ID NO: 228)
AAT-587 Diana: 5'—CCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCAC—3' (SEQ ID NO: 426)

5'—CAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCUcc—3' (SEQ ID NO: 31)
3'—AGGUACUUCCGAAGGUCCUGAGGAGG—5' (SEQ ID NO: 229)

AAT-634 Diana: 5'—TCCATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCC—3' (SEQ ID NO: 427)

5'-GAAGGCUUCCAGGAACUCCUCCGta-3' (SEQ ID NO: 32)

3'—UACUUCCGAAGGUCCUUGAGGAGGCAU—5' (SEQ ID NO: 230)

AAT-637 Diana: 5'—ATGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGTA—3' (SEQ ID NO: 428)

5'—AAGGCUUCCAGGAACUCCUCCGUac—3' (SEQ ID NO: 33)

3'—ACUUCCGAAGGUCCUUGAGGAGGCAUG—5' (SEQ ID NO: 231)

AAT—638 Diana: 5'—TGAAGGCTTCCAGGAACTCCTCCGTAC—3' (SEQ ID NO: 429)

5'—AGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGac—3' (SEQ ID NO: 34)

3'—GGUCGGUCUGUCGGUCGAGGUCGACUG—5' (SEQ ID NO: 232)

AAT—671 Diana: 5'—CCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGAC—3' (SEQ ID NO: 430)

5'—CCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACca—3' (SEQ ID NO: 35)

3'—UCGGUCUGUCGGUCGAGGUCGACUGGU—5' (SEQ ID NO: 233)

AAT-673 Diana: 5'—AGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCA—3' (SEQ ID NO: 431)

5'—AGACAGCCAGCUCCAGCUGACCAcc—3' (SEQ ID NO: 36)

3'—GGUCUGUCGGUCGAGGUCGACUGGUGG—5' (SEQ ID NO: 234)

AAT-675 Diana: 5'—CCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACC—3' (SEQ ID NO: 432)

5'-GACAGCCAGCUCCAGCUGACCACcg-3' (SEQ ID NO: 37)

3'—GUCUGUCGGUCGAGGUCGACUGGUGGC—5' (SEQ ID NO: 235)

AAT-676 Diana: 5'—CAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCG—3' (SEQ ID NO: 433)

5'—UAGUGGAUAAGUUUUUGGGAGGAUgt—3' (SEQ ID NO: 38)

3'—CGAUCACCUAUUCAAAAACCUCCUACA—5' (SEQ ID NO: 236)

AAT-734 Diana: 5'—GCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGT—3' (SEQ ID NO: 434)

5'—AGUGGAUAAGUUUUUGGGAGGAUGtt—3' (SEQ ID NO: 39)

3'—GAUCACCUAUUCAAAAACCUCCUACAA—5' (SEQ ID NO: 237)

AAT-735 Diana: 5'—CTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTT—3' (SEQ ID NO: 435)

5'—GUGGAUUAAGUUUUUGGGAGGAUGUta—3' (SEQ ID NO: 40)

3'—AUCACCUAUUCAAAAACCUCCUACAAAU—5' (SEQ ID NO: 238)

AAT-736 Diana: 5'—TAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTA—3' (SEQ ID NO: 436)

5'—UGGAUAAGUUUUUGGGAGGAUGUUaa—3' (SEQ ID NO: 41)

3'—UCACCUAUUCAAAAACCUCCUACAAAU—5' (SEQ ID NO: 239)

AAT-737 Diana: 5'—AGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTAA—3' (SEQ ID NO: 437)

5'-GGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUAaa-3' (SEQ ID NO: 42)
 3'-CACCUAUUCAAAAACCUCCUACAAUUU-5' (SEQ ID NO: 240)
 AAT-738 Diana: 5'-GTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTAAAA-3' (SEQ ID NO: 438)

5'-GAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUAaa-3' (SEQ ID NO: 43)
 3'-ACCUAUUCAAAAACCUCCUACAAUUU-5' (SEQ ID NO: 241)
 AAT-739 Diana: 5'-TGGATAAGTTTTTGGAGGATGTAAAA-3' (SEQ ID NO: 439)

5'-AUAAAGUUUUUGGAGGAUGUUAaa-3' (SEQ ID NO: 44)
 3'-CCUAUUCAAAAACCUCCUACAAUUU-5' (SEQ ID NO: 242)
 AAT-740 Diana: 5'-GGATAAGTTTTTGGAGGATGTAAAA-3' (SEQ ID NO: 440)

5'-UGUACCACUCAGAAGCCUUCACUgt-3' (SEQ ID NO: 45)
 3'-CAACAUGGUGAGUCUUCGGAAGUGACA-5' (SEQ ID NO: 243)
 AAT-767 Diana: 5'-GTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGT-3' (SEQ ID NO: 441)

5'-GUACCACUCAGAAGCCUUCACUGtc-3' (SEQ ID NO: 46)
 3'-AACAUGGUGAGUCUUCGGAAGUGACAG-5' (SEQ ID NO: 244)
 AAT-768 Diana: 5'-TTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTC-3' (SEQ ID NO: 442)

5'-ACUCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUgg-3' (SEQ ID NO: 47)
 3'-CAUGAGUCCCUUUUAACACCUAAAACC-5' (SEQ ID NO: 245)
 AAT-850 Diana: 5'-GTACTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGG-3' (SEQ ID NO: 443)

5'-CUCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUggt-3' (SEQ ID NO: 48)
 3'-AUGAGUCCCUUUUAACACCUAAAACCA-5' (SEQ ID NO: 246)
 AAT-851 Diana: 5'-TACTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGT-3' (SEQ ID NO: 444)

5'-UCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUUGgtc-3' (SEQ ID NO: 49)
 3'-UGAGUCCCUUUUAACACCUAAAACCAG-5' (SEQ ID NO: 247)
 AAT-852 Diana: 5'-ACTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTC-3' (SEQ ID NO: 445)

5'-CAAGGGAAAAUUGUGGAUUUUGGUca-3' (SEQ ID NO: 50)
 3'-GAGUUCCCUUUUAACACCUAAAACCAGU-5' (SEQ ID NO: 248)
 AAT-853 Diana: 5'-CTCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCA-3' (SEQ ID NO: 446)

5'-AAGGGAAAAUUGUGGAUUUUGGUCaa-3' (SEQ ID NO: 51)
 3'-AGUUCCCUUUUAACACCUAAAACCAGUU-5' (SEQ ID NO: 249)
 AAT-854 Diana: 5'-TCAAGGGAAAATTGTGGATTTGGTCAA-3' (SEQ ID NO: 447)

ES 2 905 257 T3

5'—AGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAag—3' (SEQ ID NO: 52)
 3'—GUUCCCUUUUAACACCUAAACCAGUUC—5' (SEQ ID NO: 250)
 AAT-855 Diana: 5'—CAAGGGAAAATTGTGGATTGGTCAAG—3' (SEQ ID NO: 448)

5'—GGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAgg—3' (SEQ ID NO: 53)
 3'—UUCCCUUUUAACACCUAAACCAGUUC—5' (SEQ ID NO: 251)
 AAT-856 Diana: 5'—AAGGGAAAATTGTGGATTGGTCAAGG—3' (SEQ ID NO: 449)

5'—GGA AAAUUGUGGAUUUGGUCAAGga—3' (SEQ ID NO: 54)
 3'—UCCCUUUUAACACCUAAACCAGUUCU—5' (SEQ ID NO: 252)
 AAT-857 Diana: 5'—AGGGAAAATTGTGGATTGGTCAAGGA—3' (SEQ ID NO: 450)

5'—GAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGag—3' (SEQ ID NO: 55)
 3'—CCCUUUUAACACCUAAACCAGUUCU—5' (SEQ ID NO: 253)
 AAT-858 Diana: 5'—GGGAAAATTGTGGATTGGTCAAGGAG—3' (SEQ ID NO: 451)

5'—AAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAgc—3' (SEQ ID NO: 56)
 3'—CCUUUUUAACACCUAAACCAGUUCU—5' (SEQ ID NO: 254)
 AAT-859 Diana: 5'—GGAAAATTGTGGATTGGTCAAGGAGC—3' (SEQ ID NO: 452)

5'—AAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGct—3' (SEQ ID NO: 57)
 3'—CUUUUUUAACACCUAAACCAGUUCU—5' (SEQ ID NO: 255)
 AAT-860 Diana: 5'—GAAAATTGTGGATTGGTCAAGGAGCT—3' (SEQ ID NO: 453)

5'—AAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCtt—3' (SEQ ID NO: 58)
 3'—UUUUUAACACCUAAACCAGUUCU—5' (SEQ ID NO: 256)
 AAT-861 Diana: 5'—AAAATTGTGGATTGGTCAAGGAGCTT—3' (SEQ ID NO: 454)

5'—AUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUtg—3' (SEQ ID NO: 59)
 3'—UUUAACACCUAAACCAGUUCU—5' (SEQ ID NO: 257)
 AAT-862 Diana: 5'—AAATTGTGGATTGGTCAAGGAGCTTG—3' (SEQ ID NO: 455)

5'—UUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUga—3' (SEQ ID NO: 60)
 3'—UUAACACCUAAACCAGUUCU—5' (SEQ ID NO: 258)
 AAT-863 Diana: 5'—AATTGTGGATTGGTCAAGGAGCTTGA—3' (SEQ ID NO: 456)

5'—UGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGac—3' (SEQ ID NO: 61)
 3'—UAACACCUAAACCAGUUCU—5' (SEQ ID NO: 259)
 AAT-864 Diana: 5'—ATTGTGGATTGGTCAAGGAGCTTGAC—3' (SEQ ID NO: 457)

5'—GUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGAca—3' (SEQ ID NO: 62)

3'—AACACCUAAACCAGUUCUCGAACUGU—5' (SEQ ID NO: 260)
AAT-865 Diana: 5'—TTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACA—3' (SEQ ID NO: 458)

5'—UGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGACag—3' (SEQ ID NO: 63)
3'—ACACCUAAACCAGUUCUCGAACUGUC—5' (SEQ ID NO: 261)
AAT-866 Diana: 5'—TGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAG—3' (SEQ ID NO: 459)

5'—GGAUUUGGUCAAGGAGCUUGACAg—3' (SEQ ID NO: 64)
3'—CACCUAAACCAGUUCUCGAACUGUCU—5' (SEQ ID NO: 262)
AAT-867 Diana: 5'—GTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGA—3' (SEQ ID NO: 460)

5'—GAUUUGGUCAAGGAGCUUGACAGag—3' (SEQ ID NO: 65)
3'—ACCUAAACCAGUUCUCGAACUGUCUC—5' (SEQ ID NO: 263)
AAT-868 Diana: 5'—TGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAG—3' (SEQ ID NO: 461)

5'—AUUUGGUCAAGGAGCUUGACAGAg—3' (SEQ ID NO: 66)
3'—CCUAAACCAGUUCUCGAACUGUCUCU—5' (SEQ ID NO: 264)
AAT-869 Diana: 5'—GGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGA—3' (SEQ ID NO: 462)

5'—UUUGGUCAAGGAGCUUGACAGAGac—3' (SEQ ID NO: 67)
3'—CUAAACCAGUUCUCGAACUGUCUCUG—5' (SEQ ID NO: 265)
AAT-870 Diana: 5'—GATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGAC—3' (SEQ ID NO: 463)

5'—UUGGUCAAGGAGCUUGACAGAGAc—3' (SEQ ID NO: 68)
3'—UAAACAGUUCUCGAACUGUCUCUGU—5' (SEQ ID NO: 266)
AAT-871 Diana: 5'—ATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACA—3' (SEQ ID NO: 464)

5'—UGGUCAAGGAGCUUGACAGAGACac—3' (SEQ ID NO: 69)
3'—AAACAGUUCUCGAACUGUCUCUGUG—5' (SEQ ID NO: 267)
AAT-872 Diana: 5'—TTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACAC—3' (SEQ ID NO: 465)

5'—CAGUUUUUGCUCUGGUGAAUUACat—3' (SEQ ID NO: 70)
3'—GUGUCAAAAACGAGACCACUAAUGUA—5' (SEQ ID NO: 268)
AAT-896 Diana: 5'—CACAGTTTTTGTCTGCTGGAATTACAT—3' (SEQ ID NO: 466)

5'—AGUUUUUGCUCUGGUGAAUUACAtc—3' (SEQ ID NO: 71)
3'—UGUCAAAAAACGAGACCACUAAUGUAG—5' (SEQ ID NO: 269)
AAT-897 Diana: 5'—ACAGTTTTTGTCTGCTGGAATTACATC—3' (SEQ ID NO: 467)

5'—GUUUUUUGCUCUGGUGAAUUACAUct—3' (SEQ ID NO: 72)
3'—GUCAAAAAACGAGACCACUAAUGUAGA—5' (SEQ ID NO: 270)

AAT-898 Diana: 5'—CAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATCT—3' (SEQ ID NO: 468)

5'—UUUUUGCUCUGGUGAAUUACAUCtt—3' (SEQ ID NO: 73)

3'—UCAAAAACGAGACCACUUAAUGUAGAA—5' (SEQ ID NO: 271)

AAT-899 Diana: 5'—AGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTT—3' (SEQ ID NO: 469)

5'—AAAGGCAAAUGGGAGAGACCCUUtg—3' (SEQ ID NO: 74)

3'—AAUUUCCGUUUACCCUCUCUGGGAAAC—5' (SEQ ID NO: 272)

AAT-928 Diana: 5'—TTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTG—3' (SEQ ID NO: 470)

5'—AAGGCAAAUGGGAGAGACCCUUUga—3' (SEQ ID NO: 75)

3'—AUUUCCGUUUACCCUCUCUGGGAAACU—5' (SEQ ID NO: 273)

AAT-929 Diana: 5'—TAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGA—3' (SEQ ID NO: 471)

5'—AGGCAAAUGGGAGAGACCCUUUGaa—3' (SEQ ID NO: 76)

3'—UUUCCGUUUACCCUCUCUGGGAAACUU—5' (SEQ ID NO: 274)

AAT-930 Diana: 5'—AAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAA—3' (SEQ ID NO: 472)

5'—GGCAAAUGGGAGAGACCCUUUGAag—3' (SEQ ID NO: 77)

3'—UUCCGUUUACCCUCUCUGGGAAACUUC—5' (SEQ ID NO: 275)

AAT-931 Diana: 5'—AAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAG—3' (SEQ ID NO: 473)

5'-AGGAAGAGGACUCCACGUGGACca-3' (SEQ ID NO: 78)

3'—GCUCCUUCUCCUGAAGGUGCACCUGGU—5' (SEQ ID NO: 276)

AAT-968 Diana: 5'—CGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCA—3' (SEQ ID NO: 474)

5'-GGAAGAGGACUCCACGUGGACCag-3' (SEQ ID NO: 79)

3'—CUCCUUCUCCUGAAGGUGCACCUGGUC—5' (SEQ ID NO: 277)

AAT-969 Diana: 5'—GAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAG—3' (SEQ ID NO: 475)

5'-GAAGAGGACUCCACGUGGACCAgg-3' (SEQ ID NO: 80)

3'—UCCUCUCCUGAAGGUGCACCUGGUCC—5' (SEQ ID NO: 278)

AAT-970 Diana: 5'—AGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGG—3' (SEQ ID NO: 476)

5'—AAGAGGACUCCACGUGGACCAGgt—3' (SEQ ID NO: 81)

3'—CCUUCUCCUGAAGGUGCACCUGGUCCA—5' (SEQ ID NO: 279)

AAT-971 Diana: 5'—GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGT—3' (SEQ ID NO: 477)

5'-GAGGACUCCACGUGGACCAGGUga-3' (SEQ ID NO: 82)

3'—UUCUCCUGAAGGUGCACCUGGUCCACU—5' (SEQ ID NO: 280)

AAT-973 Diana: 5'—AAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGA—3' (SEQ ID NO: 478)

5'—AGGACUUCCACGUGGACCAGGUGac—3' (SEQ ID NO: 83)
 3'—UCUCCUGAAGGUGCACCUGGUCCACUG—5' (SEQ ID NO: 281)
 AAT-974 Diana: 5'—AGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGAC—3' (SEQ ID NO: 479)

5'—GACUUCCACGUGGACCAGGUGACca—3' (SEQ ID NO: 84)
 3'—UCCUGAAGGUGCACCUGGUCCACUGGU—5' (SEQ ID NO: 282)
 AAT-976 Diana: 5'—AGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCA—3' (SEQ ID NO: 480)

5'—GUUUAGGCAUGUUUAACAUCCAGca—3' (SEQ ID NO: 85)
 3'—CGCAAUCCGUACAAUUGUAGGUCGU—5' (SEQ ID NO: 283)
 AAT-1025 Diana: 5'—GCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCA—3' (SEQ ID NO: 481)

5'—UUUAGGCAUGUUUAACAUCCAGCac—3' (SEQ ID NO: 86)
 3'—GCAAUCCGUACAAUUGUAGGUCGU—5' (SEQ ID NO: 284)
 AAT-1026 Diana: 5'—CGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCAC—3' (SEQ ID NO: 482)

5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAtg-3' (SEQ ID NO: 87)
 3'—UUCGACAGGUCGACCCACGACGACUAC—5' (SEQ ID NO: 285)
 AAT-1059 Diana: 5'—AAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATG—3' (SEQ ID NO: 483)

5'—CUUUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUga—3' (SEQ ID NO: 88)
 3'—UCGACAGGUCGACCCACGACGACUACU—5' (SEQ ID NO: 286)
 AAT-1060 Diana: 5'—AGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGA—3' (SEQ ID NO: 484)

5'—CAUGCCACCGCCAUCUUCUUCctg—3' (SEQ ID NO: 89)
 3'—CCGUUACGGUGGCGGUAGAAGAAGGAC—5' (SEQ ID NO: 287)
 AAT-1095 Diana: 5'—GGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTG—3' (SEQ ID NO: 485)

5'—AAUGCCACCGCCAUCUUCUUCUgc—3' (SEQ ID NO: 90)
 3'—CGUUACGGUGGCGGUAGAAGAAGGACG—5' (SEQ ID NO: 288)
 AAT-1096 Diana: 5'—GCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGC—3' (SEQ ID NO: 486)

5'—CCACCGCCAUCUUCUCCUGCCUga—3' (SEQ ID NO: 91)
 3'—ACGGUGCGGUAGAGAAGGACGGACU—5' (SEQ ID NO: 289)
 AAT-1100 Diana: 5'—TGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGA—3' (SEQ ID NO: 487)

5'-CACCGCCAUCUUCUUCUCCUGCCUGat-3' (SEQ ID NO: 92)
 3'—CGGUGCGGUAGAGAAGGACGGACUA—5' (SEQ ID NO: 290)
 AAT-1101 Diana: 5'—GCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGAT—3' (SEQ ID NO: 488)

5'—ACCGCCAUCUUCUUCUCCUGCCUGAtg—3' (SEQ ID NO: 93)
 3'—GGUGGCGGUAGAAGAAGGACGGACUAC—5' (SEQ ID NO: 291)
 AAT-1102 Diana: 5'—CCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATG—3' (SEQ ID NO: 489)

5'-CCGCCAUCUUCUUCUCCUGCCUGAUga-3' (SEQ ID NO: 94)
 3'—GUGGCGGUAGAAGAAGGACGGACUACU—5' (SEQ ID NO: 292)
 AAT-1103 Diana: 5'—CACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGA—3' (SEQ ID NO: 490)

5'—CGCCAUCUUCUUCUCCUGCCUGAGag—3' (SEQ ID NO: 95)
 3'—UGGCGGUAGAAGAAGGACGGACUACUC—5' (SEQ ID NO: 293)
 AAT-1104 Diana: 5'—ACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAG—3' (SEQ ID NO: 491)

5'—GCCAUCUUCUUCUCCUGCCUGAUgag—3' (SEQ ID NO: 96)
 3'—GGCGGUAGAAGAAGGACGGACUACUCC—5' (SEQ ID NO: 294)
 AAT-1105 Diana: 5'-CCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGG-3' (SEQ ID NO: 492)

5'—AUCUUCUUCUUCUCCUGCCUGAUAGGGga—3' (SEQ ID NO: 97)
 3'—GGUAGAAGAAGGACGGACUACUCCCU—5' (SEQ ID NO: 295)
 AAT-1108 Diana: 5'-CCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGGA-3' (SEQ ID NO: 493)

5'—CUUCCUGCCUGAUGAGGGGAAActa—3' (SEQ ID NO: 98)
 3'—AAGAAGGACGGACUACUCCCCUUUGAU—5' (SEQ ID NO: 296)
 AAT-1113 Diana: 5'—TTCTTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTA—3' (SEQ ID NO: 494)

5'—UUCCUGCCUGAUGAGGGGAAACUac—3' (SEQ ID NO: 99)
 3'—AGAAGGACGGACUACUCCCCUUUGAUG—5' (SEQ ID NO: 297)
 AAT-1114 Diana: 5'—TCTTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTAC—3' (SEQ ID NO: 495)

5'—UCCUGCCUGAUGAGGGGAAACUAca—3' (SEQ ID NO: 100)
 3'—GAAGGACGGACUACUCCCCUUUGAUGU—5' (SEQ ID NO: 298)
 AAT-1115 Diana: 5'—CTTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTACA—3' (SEQ ID NO: 496)

5'-CCUGCCUGAUGAGGGGAAACUACag-3' (SEQ ID NO: 101)
 3'—AAGGACGGACUACUCCCCUUUGAUGUC—5' (SEQ ID NO: 299)
 AAT-1116 Diana: 5'—TTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTACAG—3' (SEQ ID NO: 497)

5'—CUGCCUGAUGAGGGGAAACUACAgc—3' (SEQ ID NO: 102)
 3'—AGGACGGACUACUCCCCUUUGAUGUCG—5' (SEQ ID NO: 300)
 AAT-1117 Diana: 5'—TCCTGCCTGATGAGGGGAAACTACAGC—3' (SEQ ID NO: 498)

5'—UGCCUGAUGAGGGGAAACUACAGca—3' (SEQ ID NO: 103)

ES 2 905 257 T3

3'—GGACGGACUACUCCCCUUGAUGUCGU—5' (SEQ ID NO: 301)
AAT-1118 Diana: 5'—CCTGCCTGATGAGGGGAACTACAGCA—3' (SEQ ID NO: 499)

5'—AGCACCUGGAAAAUGAACUCACCca—3' (SEQ ID NO: 104)
3'—UGUCGUGGACCUUUUACUUGAGUGGGU—5' (SEQ ID NO: 302)
AAT-1139 Diana: 5'—ACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCA—3' (SEQ ID NO: 500)

5'-GCACCUGGAAAAUGAACUCACCCac-3' (SEQ ID NO: 105)
3'—GUCGUGGACCUUUUACUUGAGUGGGUG—5' (SEQ ID NO: 303)
AAT-1140 Diana: 5'—CAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCAC—3' (SEQ ID NO: 501)

5'—CACCUGGAAAAUGAACUCACCCAcg—3' (SEQ ID NO: 106)
3'—UCGUGGACCUUUUACUUGAGUGGGUGC—5' (SEQ ID NO: 304)
AAT-1141 Diana: 5'—AGCACCTGGAAAATGAACTCACCCACG—3' (SEQ ID NO: 502)

5'—ACCUUGGAAAAUGAACUCACCCACga—3' (SEQ ID NO: 107)
3'—CGUGGACCUUUUACUUGAGUGGGUGCU—5' (SEQ ID NO: 305)
AAT-1142 Diana: 5'—GCACCTGGAAAATGAACTCACCCACGA—3' (SEQ ID NO: 503)

5'-CCUGGAAAAUGAACUCACCCACGat-3' (SEQ ID NO: 108)
3'—GUGGACCUUUUACUUGAGUGGGUGCUA—5' (SEQ ID NO: 306)
AAT-1143 Diana: 5'—CACCTGGAAAATGAACTCACCCACGAT—3' (SEQ ID NO: 504)

5'—AUAUCAACCAAGUUCUGGAAaa—3' (SEQ ID NO: 109)
3'—GCUAUAUAGUGGUUCAAGGACCUUUU—5' (SEQ ID NO: 307)
AAT-1166 Diana: 5'-CGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 505)

5'-UAUCAACCAAGUUCUGGAAAat-3' (SEQ ID NO: 110)
3'-CUAUAUAGUGGUUCAAGGACCUUUUA-5' (SEQ ID NO: 308)
AAT-1167 Diana: 5'-GATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAAT-3' (SEQ ID NO: 506)

5'-AUCAUCAACCAAGUUCUGGAAAAtg-3' (SEQ ID NO: 111)
3'-UAUAGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUAC-5' (SEQ ID NO: 309)
AAT-1168 Diana: 5'-ATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATG-3' (SEQ ID NO: 507)

5'-UCAUCAACCAAGUUCUGGAAAAUga-3' (SEQ ID NO: 112)
3'-AUAUAGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUACU-5' (SEQ ID NO: 310)
AAT-1169 Diana: 5'-TATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGA-3' (SEQ ID NO: 508)

5'-CAUCAACCAAGUUCUGGAAAAUGaa-3' (SEQ ID NO: 113)
3'-UAGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUACUU-5' (SEQ ID NO: 311)

AAT-1170 Diana: 5'-ATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAA-3' (SEQ ID NO: 509)

5'-AUCACCAAGUUCCUGGAAAAUGAag-3' (SEQ ID NO: 114)

3'-AGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUACUUC-5' (SEQ ID NO: 312)

AAT-1171 Diana: 5'-TCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAG-3' (SEQ ID NO: 510)

5'-UCACCAAGUUCCUGGAAAAUGAAga-3' (SEQ ID NO: 115)

3'-GUAGUGGUUCAAGGACCUUUUACUUCU-5' (SEQ ID NO: 313)

AAT-1172 Diana: 5'-CATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGA-3' (SEQ ID NO: 511)

5'-CACCAAGUUCCUGGAAAAUGAAGac-3' (SEQ ID NO: 116)

3'-UAGUGGUUCAAGGACCUUUUACUUCUG-5' (SEQ ID NO: 314)

AAT-1173 Diana: 5'-ATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGAC-3' (SEQ ID NO: 512)

5'-ACCAAGUUCCUGGAAAAUGAAGAc-3' (SEQ ID NO: 117)

3'-AGUGGUUCAAGGACCUUUUACUUCUGU-5' (SEQ ID NO: 315)

AAT-1174 Diana: 5'-TCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACA-3' (SEQ ID NO: 513)

5'-CCAAAGUUCCUGGAAAAUGAAGACag-3' (SEQ ID NO: 118)

3'-GUGGUUCAAGGACCUUUUACUUCUGUC-5' (SEQ ID NO: 316)

AAT-1175 Diana: 5'-CACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAG-3' (SEQ ID NO: 514)

5'-AGGUCUUCAGCAAUGGGGCUGACct-3' (SEQ ID NO: 119)

3'-AUUCCAGAAGUCGUUACCCCGACUGGA-5' (SEQ ID NO: 317)

AAT-1286 Diana: 5'-TAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCT-3' (SEQ ID NO: 515)

5'-CAUGGGGCUGACCUUCCGGGGtc-3' (SEQ ID NO: 120)

3'-UCGUACCCCGACUGAGAGGCCCCAG-5' (SEQ ID NO: 318)

AAT-1296 Diana: 5'-AGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCA-3' (SEQ ID NO: 516)

5'-AAUGGGGCUGACCUUCCGGGGUca-3' (SEQ ID NO: 121)

3'-CGUUACCCCGACUGAGAGGCCCCAGU-5' (SEQ ID NO: 319)

AAT-1297 Diana: 5'-GCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCA-3' (SEQ ID NO: 517)

5'-AUGGGGGCUGACCUUCCGGGGUcac-3' (SEQ ID NO: 122)

3'-GUUACCCCGACUGAGAGGCCCCAGUG-5' (SEQ ID NO: 320)

AAT-1298 Diana: 5'-CAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCAC-3' (SEQ ID NO: 518)

5'-GAGGAGGCACCCUGAAGCUCUCca-3' (SEQ ID NO: 123)

3'-GUCUCCCGUGGGACUUCGAGAGGU-5' (SEQ ID NO: 321)

AAT-1324 Diana: 5'-CAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCA-3' (SEQ ID NO: 519)

5'-GGAGGCACCCUGAAGCUCUCCAag-3' (SEQ ID NO: 124)
 3'-CUCCUCCGUGGGGACUUCGAGAGGUUC-5' (SEQ ID NO: 322)
 AAT-1326 Diana: 5'-GAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAG-3' (SEQ ID NO: 520)

5'-CUGAAGCUCUCCAAGGCCGUGCAta-3' (SEQ ID NO: 125)
 3'-GGGACUUCGAGAGGUUCGGCACGUAU-5' (SEQ ID NO: 323)
 AAT-1336 Diana: 5'-CCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATA-3' (SEQ ID NO: 521)

5'-CGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAtc-3' (SEQ ID NO: 126)
 3'-CGGCACGUUUCGACACGACUGGUAG-5' (SEQ ID NO: 324)
 AAT-1353 Diana: 5'-GCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATC-3' (SEQ ID NO: 522)

5'-GUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUcg-3' (SEQ ID NO: 127)
 3'-GGCACGUUUCGACACGACUGGUAGC-5' (SEQ ID NO: 325)
 AAT-1354 Diana: 5'-CCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCG-3' (SEQ ID NO: 523)

5'-UGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCga-3' (SEQ ID NO: 128)
 3'-GCACGUUUCGACACGACUGGUAGCU-5' (SEQ ID NO: 326)
 AAT-1355 Diana: 5'-CGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGA-3' (SEQ ID NO: 524)

5'-GCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGac-3' (SEQ ID NO: 129)
 3'-CACGUUUCGACACGACUGGUAGCUG-5' (SEQ ID NO: 327)
 AAT-1356 Diana: 5'-GTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGAC-3' (SEQ ID NO: 525)

5'-CAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGacg-3' (SEQ ID NO: 130)
 3'-ACGUUUCGACACGACUGGUAGCUGC-5' (SEQ ID NO: 328)
 AAT-1357 Diana: 5'-TGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACG-3' (SEQ ID NO: 526)

5'-AUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACga-3' (SEQ ID NO: 131)
 3'-CGUUAUCCGACACGACUGGUAGCUGCU-5' (SEQ ID NO: 329)
 AAT-1358 Diana: 5'-GCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGA-3' (SEQ ID NO: 527)

5'-UAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGag-3' (SEQ ID NO: 132)
 3'-GUUUCCGACACGACUGGUAGCUGCUC-5' (SEQ ID NO: 330)
 AAT-1359 Diana: 5'-CATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAG-3' (SEQ ID NO: 528)

5'-AAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAga-3' (SEQ ID NO: 133)
 3'-UAUCCGACACGACUGGUAGCUGCUCU-5' (SEQ ID NO: 331)
 AAT-1360 Diana: 5'-ATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGA-3' (SEQ ID NO: 529)

ES 2 905 257 T3

5'-AGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGaa-3' (SEQ ID NO: 134)
3'-AUUCCGACACGACUGGUAGCUGCUUU-5' (SEQ ID NO: 332)
AAT-1361 Diana: 5'-TAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAA-3' (SEQ ID NO: 530)

5'-ACUGAAGCUGCUGGGGCCAUGUUtt-3' (SEQ ID NO: 135)
3'-CCUGACUUCGACGACCCCGGUACAAAA-5' (SEQ ID NO: 333)
AAT-1390 Diana: 5'-GGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTT-3' (SEQ ID NO: 531)

5'-CUGAAGCUGCUGGGGCCAUGUUUtt-3' (SEQ ID NO: 136)
3'-CUGACUUCGACGACCCCGGUACAAAA-5' (SEQ ID NO: 334)
AAT-1391 Diana: 5'-GACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTT-3' (SEQ ID NO: 532)

5'-UGAAGCUGCUGGGGCCAUGUUUUta-3' (SEQ ID NO: 137)
3'-UGACUUCGACGACCCCGGUACAAAAU-5' (SEQ ID NO: 335)
AAT-1392 Diana: 5'-ACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTA-3' (SEQ ID NO: 533)

5'-GAAGCUGCUGGGGCCAUGUUUUUag-3' (SEQ ID NO: 138)
3'-GACUUCGACGACCCCGGUACAAAAUUC-5' (SEQ ID NO: 336)
AAT-1393 Diana: 5'-CTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAG-3' (SEQ ID NO: 534)

5'-AAGCUGCUGGGGCCAUGUUUUUAga-3' (SEQ ID NO: 139)
3'-ACUUCGACGACCCCGGUACAAAAUUCU-5' (SEQ ID NO: 337)
AAT-1394 Diana: 5'-TGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGA-3' (SEQ ID NO: 535)

5'-AGCUGCUGGGGCCAUGUUUUUAGag-3' (SEQ ID NO: 140)
3'-CUUCGACGACCCCGGUACAAAAUUCUC-5' (SEQ ID NO: 338)
AAT-1395 Diana: 5'-GAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAG-3' (SEQ ID NO: 536)

5'-GCCAUGUUUUUAGAGGCCAUACCCca-3' (SEQ ID NO: 141)
3'-CCCGGUACAAAAAUUCCGGUAUGGGU-5' (SEQ ID NO: 339)
AAT-1405 Diana: 5'-GGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCA-3' (SEQ ID NO: 537)

5'-CCAUGUUUUUAGAGGCCAUACCCat-3' (SEQ ID NO: 142)
3'-CCGGUACAAAAAUUCCGGUAUGGGUA-5' (SEQ ID NO: 340)
AAT-1406 Diana: 5'-GGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCAT-3' (SEQ ID NO: 538)

5'-CAUGUUUUUAGAGGCCAUACCCAtg-3' (SEQ ID NO: 143)
3'-CGGUACAAAAAUUCCGGUAUGGGUAC-5' (SEQ ID NO: 341)
AAT-1407 Diana: 5'-GCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATG-3' (SEQ ID NO: 539)

5'-AUGUUUUUAGAGGCCAUACCCAUgt-3' (SEQ ID NO: 144)

ES 2 905 257 T3

3'-GGUACAAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACA-5' (SEQ ID NO: 342)

AAT-1408 Diana: 5'-CCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGT-3' (SEQ ID NO: 540)

5'-UGUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGtc-3' (SEQ ID NO: 145)

3'-GUACAAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAG-5' (SEQ ID NO: 343)

AAT-1409 Diana: 5'-CATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTC-3' (SEQ ID NO: 541)

5'-GUUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUct-3' (SEQ ID NO: 146)

3'-UACAAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAGA-5' (SEQ ID NO: 344)

AAT-1410 Diana: 5'-ATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCT-3' (SEQ ID NO: 542)

5'-UUUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUCta-3' (SEQ ID NO: 147)

3'-ACAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAGAU-5' (SEQ ID NO: 345)

AAT-1411 Diana: 5'-TGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTA-3' (SEQ ID NO: 543)

5'-UUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUCUat-3' (SEQ ID NO: 148)

3'-CAAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAGAU-5' (SEQ ID NO: 346)

AAT-1412 Diana: 5'-GTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTAT-3' (SEQ ID NO: 544)

5'-UUUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAtc-3' (SEQ ID NO: 149)

3'-AAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAGAUAG-5' (SEQ ID NO: 347)

AAT-1413 Diana: 5'-TTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATC-3' (SEQ ID NO: 545)

5'-UUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAUcc-3' (SEQ ID NO: 150)

3'-AAAAUCUCCGGUAUGGGUACAGAUAGG-5' (SEQ ID NO: 348)

AAT-1414 Diana: 5'-TTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCC-3' (SEQ ID NO: 546)

5'-UAGAGGCCAUACCCAUGUCUAUCcc-3' (SEQ ID NO: 151)

3'-AAAUCUCCGGUAUGGGUACAGAUAGGG-5' (SEQ ID NO: 349)

AAT-1415 Diana: 5'-TTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCC-3' (SEQ ID NO: 547)

5'-AGAGGCCAUACCCAUGUCUAUCCcc-3' (SEQ ID NO: 152)

3'-AAUCUCCGGUAUGGGUACAGAUAGGGG-5' (SEQ ID NO: 350)

AAT-1416 Diana: 5'-TTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCC-3' (SEQ ID NO: 548)

5'-GUUCAACAAACCCUUUGUCUUCUta-3' (SEQ ID NO: 153)

3'-UUCAAGUUGUUUGGGAAACAGAAGAAU-5' (SEQ ID NO: 351)

AAT-1452 Diana: 5'-AAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTA-3' (SEQ ID NO: 549)

5'-UUCAACAAACCCUUUGUCUUCUuaa-3' (SEQ ID NO: 154)

3'-UCAAGUUGUUUGGGAAACAGAAGAAU-5' (SEQ ID NO: 352)

ES 2 905 257 T3

AAT-1453 Diana: 5'-AGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAA-3' (SEQ ID NO: 550)

5'-UCAACAACCCUUUGUCUUCUUAat-3' (SEQ ID NO: 155)

3'-CAAGUUUGUUUGGGAACAGAAGAAUUA-5' (SEQ ID NO: 353)

AAT-1454 Diana: 5'-GTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAAT-3' (SEQ ID NO: 551)

5'-CAACAACCCUUUGUCUUCUUAAtg-3' (SEQ ID NO: 156)

3'-AAGUUUGUUUGGGAACAGAAGAAUUAC-5' (SEQ ID NO: 354)

AAT-1455 Diana: 5'-TTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATG-3' (SEQ ID NO: 552)

5'-AACCAACCCUUUGUCUUUAUga-3' (SEQ ID NO: 157)

3'-AGUUUUGUUUGGGAACAGAAGAAUUACU-5' (SEQ ID NO: 355)

AAT-1456 Diana: 5'-TCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGA-3' (SEQ ID NO: 553)

5'-ACACAACCCUUUGUCUUAAUGat-3' (SEQ ID NO: 158)

3'-GUUGUUGUUUGGGAACAGAAGAAUUACUA-5' (SEQ ID NO: 356)

AAT-1457 Diana: 5'-CAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGAT-3' (SEQ ID NO: 554)

5'-CAACAACCCUUUGUCUUAAUGAtt-3' (SEQ ID NO: 159)

3'-UUGUUUGUUUGGGAACAGAAGAAUUACUAA-5' (SEQ ID NO: 357)

AAT-1458 Diana: 5'-AACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATT-3' (SEQ ID NO: 555)

5'-AACCCCUUUGUCUUAAUGAUtg-3' (SEQ ID NO: 160)

3'-UGUUUGGGAACAGAAGAAUUACUAAC-5' (SEQ ID NO: 358)

AAT-1459 Diana: 5'-ACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTG-3' (SEQ ID NO: 556)

5'-AACCCCUUUGUCUUAAUGAUUga-3' (SEQ ID NO: 161)

3'-GUUUUGGGAACAGAAGAAUUACUAACU-5' (SEQ ID NO: 359)

AAT-1460 Diana: 5'-CAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGA-3' (SEQ ID NO: 557)

5'-AAUACCAAGUCUCCCCUUCAUgg-3' (SEQ ID NO: 162)

3'-UUUUAUGGUUCAGAGGGGGAGAAGUACC-5' (SEQ ID NO: 360)

AAT-1489 Diana: 5'-AAAATACCAAGTCTCCCTCTTCATGG-3' (SEQ ID NO: 558)

5'-AUACCAAGUCUCCCCUUCAUGgg-3' (SEQ ID NO: 163)

3'-UUUUAUGGUUCAGAGGGGGAGAAGUACCC-5' (SEQ ID NO: 361)

AAT-1490 Diana: 5'-AAATACCAAGTCTCCCTCTTCATGGG-3' (SEQ ID NO: 559)

5'-UACCAAGUCUCCCCUUCAUGGga-3' (SEQ ID NO: 164)

3'-UUAUGGUUCAGAGGGGGAGAAGUACCCU-5' (SEQ ID NO: 362)

AAT-1491 Diana: 5'-AATACCAAGTCTCCCTCTTCATGGGA-3' (SEQ ID NO: 560)

5'-ACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGaa-3' (SEQ ID NO: 165)
 3'-UAUGGUUCAGAGGGGAGAGAAGUACCCUU-5' (SEQ ID NO: 363)
 AAT-1492 Diana: 5'-ATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAA-3' (SEQ ID NO: 561)

5'-CCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAa-3' (SEQ ID NO: 166)
 3'-AUGGUUCAGAGGGGAGAGAAGUACCCUUU-5' (SEQ ID NO: 364)
 AAT-1493 Diana: 5'-TACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAA-3' (SEQ ID NO: 562)

5'-CAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAaa-3' (SEQ ID NO: 167)
 3'-UGGUUCAGAGGGGAGAGAAGUACCCUUUU-5' (SEQ ID NO: 365)
 AAT-1494 Diana: 5'-ACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 563)

5'-AAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAag-3' (SEQ ID NO: 168)
 3'-GGUUCAGAGGGGAGAGAAGUACCCUUUUC-5' (SEQ ID NO: 366)
 AAT-1495 Diana: 5'-CCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAG-3' (SEQ ID NO: 564)

5'-AGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAAgt-3' (SEQ ID NO: 169)
 3'-GUUCAGAGGGGAGAGAAGUACCCUUUUCA-5' (SEQ ID NO: 367)
 AAT-1496 Diana: 5'-CAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGT-3' (SEQ ID NO: 565)

5'-GUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAAGtg-3' (SEQ ID NO: 170)
 3'-UUCAGAGGGGAGAGAAGUACCCUUUUCAC-5' (SEQ ID NO: 368)
 AAT-1497 Diana: 5'-AAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTG-3' (SEQ ID NO: 566)

5'-CUCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGgt-3' (SEQ ID NO: 171)
 3'-CAGAGGGGAGAGAAGUACCCUUUUCACCA-5' (SEQ ID NO: 369)
 AAT-1499 Diana: 5'-GTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGT-3' (SEQ ID NO: 567)

5'-CCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUga-3' (SEQ ID NO: 172)
 3'-GAGGGAGAGAGAAGUACCCUUUUCACCACU-5' (SEQ ID NO: 370)
 AAT-1501 Diana: 5'-CTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGA-3' (SEQ ID NO: 568)

5'-CCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGaa-3' (SEQ ID NO: 173)
 3'-AGGGGAGAGAGAAGUACCCUUUUCACCACUU-5' (SEQ ID NO: 371)
 AAT-1502 Diana: 5'-TCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAA-3' (SEQ ID NO: 569)

5'-CCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGAat-3' (SEQ ID NO: 174)
 3'-GGGGAGAGAGAAGUACCCUUUUCACCACUUA-5' (SEQ ID NO: 372)
 AAT-1503 Diana: 5'-CCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAAT-3' (SEQ ID NO: 570)

ES 2 905 257 T3

5'-CUCUCAUGGGAAAAGUGGUGAAt-3' (SEQ ID NO: 175)
3'-GGGAGAAGUACCCUUUUACACCUUAG-5' (SEQ ID NO: 373)
AAT-1504 Diana: 5'-CCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATC-3' (SEQ ID NO: 571)

5'-UCUCAUGGGAAAAGUGGUGAAUcc-3' (SEQ ID NO: 176)
3'-GGAGAAGUACCCUUUUACACCUUAGG-5' (SEQ ID NO: 374)
AAT-1505 Diana: 5'-CCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCC-3' (SEQ ID NO: 572)

5'-CUCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCcc-3' (SEQ ID NO: 177)
3'-GAGAAGUACCCUUUUACACCUUAGGG-5' (SEQ ID NO: 375)
AAT-1506 Diana: 5'-CTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCC-3' (SEQ ID NO: 573)

5'-UCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCca-3' (SEQ ID NO: 178)
3'-AGAAGUACCCUUUUACACCUUAGGGU-5' (SEQ ID NO: 376)
AAT-1507 Diana: 5'-TCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCA-3' (SEQ ID NO: 574)

5'-UCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCCa-3' (SEQ ID NO: 179)
3'-GAAGUACCCUUUUACACCUUAGGGUG-5' (SEQ ID NO: 377)
AAT-1508 Diana: 5'-CTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCAC-3' (SEQ ID NO: 575)

5'-CAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCCAcc-3' (SEQ ID NO: 180)
3'-AAGUACCCUUUUACACCUUAGGGUGG-5' (SEQ ID NO: 378)
AAT-1509 Diana: 5'-TTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACC-3' (SEQ ID NO: 576)

5'-AUGGAAAAGUGGUGAAUCCCAcc-3' (SEQ ID NO: 181)
3'-AGUACCCUUUUACACCUUAGGGUGGG-5' (SEQ ID NO: 379)
AAT-1510 Diana: 5'-TCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCC-3' (SEQ ID NO: 577)

5'-UGGAAAAGUGGUGAAUCCCAccca-3' (SEQ ID NO: 182)
3'-GUACCCUUUUACACCUUAGGGUGGGU-5' (SEQ ID NO: 380)
AAT-1511 Diana: 5'-CATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCA-3' (SEQ ID NO: 578)

5'-GGGAAAAGUGGUGAAUCCCAccCaa-3' (SEQ ID NO: 183)
3'-UACCCUUUUACACCUUAGGGUGGGU-5' (SEQ ID NO: 381)
AAT-1512 Diana: 5'-ATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAA-3' (SEQ ID NO: 579)

5'-GGAAAAGUGGUGAAUCCCAccCAaa-3' (SEQ ID NO: 184)
3'-ACCCUUUUUACACCUUAGGGUGGGUUU-5' (SEQ ID NO: 382)
AAT-1513 Diana: 5'-TGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAA-3' (SEQ ID NO: 580)

5'-GAAAGUGGUGAAUCCCAccCAaa-3' (SEQ ID NO: 185)

ES 2 905 257 T3

3'-CCCUUUUCACCACUUAGGGUGGGUUUU-5' (SEQ ID NO: 383)
AAT-1514 Diana: 5'-GGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAA-3' (SEQ ID NO: 581)

5'-AAAAGUGGUGAAUCCACCCAAAaa-3' (SEQ ID NO: 186)
3'-CCUUUUUCACCACUUAGGGUGGGUUUU-5' (SEQ ID NO: 384)
AAT-1515 Diana: 5'-GGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAA-3' (SEQ ID NO: 582)

5'-AAAGUGGUGAAUCCACCCAAAAat-3' (SEQ ID NO: 187)
3'-CUUUUCACCACUUAGGGUGGGUUUUUA-5' (SEQ ID NO: 385)
AAT-1516 Diana: 5'-GAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAAT-3' (SEQ ID NO: 583)

5'-AAGUGGUGAAUCCACCCAAAAta-3' (SEQ ID NO: 188)
3'-UUUUCACCACUUAGGGUGGGUUUUUAU-5' (SEQ ID NO: 386)
AAT-1517 Diana: 5'-AAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATA-3' (SEQ ID NO: 584)

5'-CGAUAGUUCAAAAUGGUGAAAUag-3' (SEQ ID NO: 189)
3'-AAGCUAUCAAGUUUUACCACUUUAUC-5' (SEQ ID NO: 387)
AAT-2872 Diana: 5'-TTCGATAGTTCAAATGGTGAAATTAG-3' (SEQ ID NO: 585)

5'-CAAAAUGGUGAAAUAGCAAUUCta-3' (SEQ ID NO: 190)
3'-AAGUUUUACCACUUUAAUCGUUAAGAU-5' (SEQ ID NO: 388)
AAT-2880 Diana: 5'-TTCAAATGGTGAAATTAGCAATTCTA-3' (SEQ ID NO: 586)

5'-UUGGUAUGAUGUUCAAGUAGAUaa-3' (SEQ ID NO: 191)
3'-UCAACCAUACUACAAGUUCAUCUUAUU-5' (SEQ ID NO: 389)
AAT-3167 Diana: 5'-AGTTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAA-3' (SEQ ID NO: 587)

5'-GGUAUGAUGUUAAGUAGAUAAca-3' (SEQ ID NO: 192)
3'-AACCAUACUACAAGUUCAAUCUAUUGU-5' (SEQ ID NO: 390)
AAT-3169 Diana: 5'-TTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACA-3' (SEQ ID NO: 588)

5'-GUAUGAUGUUAAGUAGAUAAcAa-3' (SEQ ID NO: 193)
3'-ACCAUACUACAAGUUCAAUCUAUUGU-5' (SEQ ID NO: 391)
AAT-3170 Diana: 5'-TGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACAA-3' (SEQ ID NO: 589)

5'-AUGAUGUUAAGUUAGAUAACAAaa-3' (SEQ ID NO: 194)
3'-CAUACUACAAGUUAUUAUCUAUUGUUUU-5' (SEQ ID NO: 392)
AAT-3172 Diana: 5'-GTATGATGTTCAAGTTAGATAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 590)

5'-AUGUUAAGUUAGUAACAAAAUgt-3' (SEQ ID NO: 195)
3'-ACUACAAGUUACUAUUGUUUUACA-5' (SEQ ID NO: 393)

ES 2 905 257 T3

AAT-3175 Diana: 5'-TGATGTTCAAGTTAGATAACAAAATGT-3' (SEQ ID NO: 591)

5'-CAAGUUAGAUAAACAAAAAUGUUUAta-3' (SEQ ID NO: 196)

3'-AAGUUCAAUCUAUUGUUUUACAAUAU-5' (SEQ ID NO: 394)

AAT-3180 Diana: 5'-TTCAAGTTAGATAACAAAATGTTTATA-3' (SEQ ID NO: 592)

5'-AAGUUAGAUAAACAAAAAUGUUUAUac-3' (SEQ ID NO: 197)

3'-AGUUCAAUCUAUUGUUUUACAAUAUAG-5' (SEQ ID NO: 395)

AAT-3181 Diana: 5'-TCAAGTTAGATAACAAAATGTTTATAC-3' (SEQ ID NO: 593)

5'-AGUUAGAUAAACAAAAAUGUUUAUAcc-3' (SEQ ID NO: 198)

3'-GUUCAAUCUAUUGUUUACAAUAUGG-5' (SEQ ID NO: 396)

AAT-3182 Diana: 5'-CAAGTTAGATAACAAAATGTTTATACC-3' (SEQ ID NO: 594)

Tabla 3: ARNicD anti- α -1 antitripsina humanos seleccionados, Dúplex no modificados (asimétricos)

5'-CAUCCCACCAUGAUCAGGAUCACCC-3' (SEQ ID NO: 595)

3'-AUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAGUGGG-5' (SEQ ID NO: 199)

AAT-395 Diana: 5'-TACATCCCACCATGATCAGGATCACCC-3' (SEQ ID NO: 397)

5'-CAGCUGGCACACCAGUCCAACAGCA-3' (SEQ ID NO: 596)

3'-CGGUCGACCGUGUGGUCAGGUUGUCGU-5' (SEQ ID NO: 200)

AAT-475 Diana: 5'-GCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCA-3' (SEQ ID NO: 398)

5'-GCUGGCACACCAGUCCAACAGCACC-3' (SEQ ID NO: 597)

3'-GUCGACCGUGUGGUCAGGUUGUCGUGG-5' (SEQ ID NO: 201)

AAT-477 Diana: 5'-CAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACC-3' (SEQ ID NO: 399)

5'-GGCACACCAGUCCAACAGCACCAAU-3' (SEQ ID NO: 598)

3'-GACCGUGUGGUCAGGUUGUCGUGGUUA-5' (SEQ ID NO: 202)

AAT-480 Diana: 5'-CTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAAT-3' (SEQ ID NO: 400)

5'-GCACACCAGUCCAACAGCACCAUA-3' (SEQ ID NO: 599)

3'-ACCGUGUGGUCAGGUUGUCGUGGUUAU-5' (SEQ ID NO: 203)

AAT-481 Diana: 5'-TGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATA-3' (SEQ ID NO: 401)

5'-CACACCAGUCCAACAGCACCAUAU-3' (SEQ ID NO: 600)

3'-CCGUGUGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUA-5' (SEQ ID NO: 204)

AAT-482 Diana: 5'-GGCACACCAGTCCAACAGCACCAATAT-3' (SEQ ID NO: 402)

5'-ACACCAGUCCAACAGCACCAUAUC-3' (SEQ ID NO: 601)

3'-CGUGUGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAG-5' (SEQ ID NO: 205)

ES 2 905 257 T3

AAT-483 Diana: 5'-GCACACCAGTCCAACAGCACCAATATC-3' (SEQ ID NO: 403)

5'-CACCAGUCCAACAGCACCAUAUCU-3' (SEQ ID NO: 602)

3'-GUGUGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGA-5' (SEQ ID NO: 206)

AAT-484 Diana: 5'-CACACCAGTCCAACAGCACCAATATCT-3' (SEQ ID NO: 404)

5'-CCAUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAG-3' (SEQ ID NO: 603)

3'-GUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUC-5' (SEQ ID NO: 207)

AAT-500 Diana: 5'-CACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAG-3' (SEQ ID NO: 405)

5'-CAAUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGC-3' (SEQ ID NO: 604)

3'-UGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCG-5' (SEQ ID NO: 208)

AAT-501 Diana: 5'-ACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGC-3' (SEQ ID NO: 406)

5'-AAUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCA-3' (SEQ ID NO: 605)

3'-GGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGU-5' (SEQ ID NO: 209)

AAT-502 Diana: 5'-CCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCA-3' (SEQ ID NO: 407)

5'-AUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAU-3' (SEQ ID NO: 606)

3'-GUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUA-5' (SEQ ID NO: 210)

AAT-503 Diana: 5'-CAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCAT-3' (SEQ ID NO: 408)

5'-UAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUC-3' (SEQ ID NO: 607)

3'-JUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAG-5' (SEQ ID NO: 211)

AAT-504 Diana: 5'-AATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATC-3' (SEQ ID NO: 409)

5'-AUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCG-3' (SEQ ID NO: 608)

3'-JUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGC-5' (SEQ ID NO: 212)

AAT-505 Diana: 5'-ATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCG-3' (SEQ ID NO: 410)

5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGC-3' (SEQ ID NO: 609)

3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCG-5' (SEQ ID NO: 213)

AAT-506 Diana: 5'-TATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGC-3' (SEQ ID NO: 411)

5'-CUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCU-3' (SEQ ID NO: 610)

3'-JAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCGA-5' (SEQ ID NO: 214)

AAT-507 Diana: 5'-ATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCT-3' (SEQ ID NO: 412)

5'-JUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCUA-3' (SEQ ID NO: 611)

3'-AGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCGAU-5' (SEQ ID NO: 215)

AAT-508 Diana: 5'-TCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTA-3' (SEQ ID NO: 413)

5'-UCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCUAC-3' (SEQ ID NO: 612)
3'-GAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCGAUG-5' (SEQ ID NO: 216)
AAT-509 Diana: 5'-CTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTAC-3' (SEQ ID NO: 414)

5'-CUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCUACA-3' (SEQ ID NO: 613)
3'-AAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCGAUGU-5' (SEQ ID NO: 217)
AAT-510 Diana: 5'-TTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACA-3' (SEQ ID NO: 415)

5'-UCUCCCCAGUGAGCAUCGCUACAGC-3' (SEQ ID NO: 614)
3'-GAAGAGGGGUCACUCGUAGCGAUGUCG-5' (SEQ ID NO: 218)
AAT-512 Diana: 5'-CTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGC-3' (SEQ ID NO: 416)

5'-CUCCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCC-3' (SEQ ID NO: 615)
3'-AAGAGGGGUCACUCGUAGCGAUGUCGG-5' (SEQ ID NO: 219)
AAT-513 Diana: 5'-TTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCC-3' (SEQ ID NO: 417)

5'-CCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUU-3' (SEQ ID NO: 616)
3'-GAGGGGUCACUCGUAGCGAUGUCGGAA-5' (SEQ ID NO: 220)
AAT-515 Diana: 5'-CTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTT-3' (SEQ ID NO: 418)

5'-ACAGCCUUUGCAAUGCUCUCCUGG-3' (SEQ ID NO: 617)
3'-GAUGUCGGAAACGUUACGAGAGGGACC-5' (SEQ ID NO: 221)
AAT-532 Diana: 5'-CTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGG-3' (SEQ ID NO: 419)

5'-UGCAAUGCUCUCCUGGGGACCAAG-3' (SEQ ID NO: 618)
3'-AAACGUUACGAGAGGGACCCUGGUUC-5' (SEQ ID NO: 222)
AAT-540 Diana: 5'-TTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAG-3' (SEQ ID NO: 420)

5'-AAAUCCUGGAGGGCCUGAAUUUCAA-3' (SEQ ID NO: 619)
3'-ACUUUAGGACCUCCCGGACUUAAGUU-5' (SEQ ID NO: 223)
AAT-581 Diana: 5'-TGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAA-3' (SEQ ID NO: 421)

5'-AAUCCUGGAGGGCCUGAAUUUCAAC-3' (SEQ ID NO: 620)
3'-CUUUAGGACCUCCCGGACUUAAGUUG-5' (SEQ ID NO: 224)
AAT-582 Diana: 5'-GAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAAC-3' (SEQ ID NO: 422)

5'-AUCCUGGAGGGCCUGAAUUUCAACC-3' (SEQ ID NO: 621)
3'-UUUAGGACCUCCCGGACUUAAGUUGG-5' (SEQ ID NO: 225)
AAT-583 Diana: 5'-AAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACC-3' (SEQ ID NO: 423)

ES 2 905 257 T3

5'-CCUGGAGGGCCUGAAUUUCAACCUC-3' (SEQ ID NO: 622)
3'-UAGGACCUCCCGGACUAAAAGUUGGAG-5' (SEQ ID NO: 226)
AAT-585 Diana: 5'-ATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTC-3' (SEQ ID NO: 424)

5'-CUGGAGGGCCUGAAUUUCAACCUCA-3' (SEQ ID NO: 623)
3'-AGGACCUCCCGGACUAAAAGUUGGAGU-5' (SEQ ID NO: 227)
AAT-586 Diana: 5'-TCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCA-3' (SEQ ID NO: 425)

5'-UGGAGGGCCUGAAUUUCAACCUCAC-3' (SEQ ID NO: 624)
3'-GGACCUCCCGGACUAAAAGUUGGAGUG-5' (SEQ ID NO: 228)
AAT-587 Diana: 5'-CCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCAC-3' (SEQ ID NO: 426)

5'-CAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCUCC-3' (SEQ ID NO: 625)
3'-AGGUACUUCCGAAGGUCCUUGAGGAGG-5' (SEQ ID NO: 229)
AAT-634 Diana: 5'-TCCATGAAGGCTTCCAGGAACCTCCTCC-3' (SEQ ID NO: 427)

5'-GAAGGCUUCCAGGAACUCCUCCGUA-3' (SEQ ID NO: 626)
3'-UACUUCCGAAGGUCCUUGAGGAGGCAU-5' (SEQ ID NO: 230)
AAT-637 Diana: 5'-ATGAAGGCTTCCAGGAACCTCCTCCGTA-3' (SEQ ID NO: 428)

5'-AAGGCUUCCAGGAACUCCUCCGUAC-3' (SEQ ID NO: 627)
3'-ACUUCCGAAGGUCCUUGAGGAGGCAUG-5' (SEQ ID NO: 231)
AAT-638 Diana: 5'-TGAAGGCTTCCAGGAACCTCCTCCGTAC-3' (SEQ ID NO: 429)

5'-AGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGAC-3' (SEQ ID NO: 628)
3'-GGUCGGUCUGUCGGUCGAGGUCGACUG-5' (SEQ ID NO: 232)
AAT-671 Diana: 5'-CCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGAC-3' (SEQ ID NO: 430)

5'-CCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCA-3' (SEQ ID NO: 629)
3'-UCGGUCUGUCGGUCGAGGUCGACUGGU-5' (SEQ ID NO: 233)
AAT-673 Diana: 5'-AGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCA-3' (SEQ ID NO: 431)

5'-AGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACC-3' (SEQ ID NO: 630)
3'-GGUCUGUCGGUCGAGGUCGACUGGUGG-5' (SEQ ID NO: 234)
AAT-675 Diana: 5'-CCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACC-3' (SEQ ID NO: 432)

5'-GACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCG-3' (SEQ ID NO: 631)
3'-GUCUGUCGGUCGAGGUCGACUGGUGGC-5' (SEQ ID NO: 235)
AAT-676 Diana: 5'-CAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCG-3' (SEQ ID NO: 433)

5'-UAGUGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGU-3' (SEQ ID NO: 632)

ES 2 905 257 T3

3'-CGAUCACCUAUUCAAACCUCCUACA-5' (SEQ ID NO: 236)
AAT-734 Diana: 5'-GCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGT-3' (SEQ ID NO: 434)

5'-AGUGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUU-3' (SEQ ID NO: 633)
3'-GAUCACCUAUUCAAACCUCCUACAA-5' (SEQ ID NO: 237)
AAT-735 Diana: 5'-CTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTT-3' (SEQ ID NO: 435)

5'-GUGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUA-3' (SEQ ID NO: 634)
3'-AUCACCUAUUCAAACCUCCUACAAU-5' (SEQ ID NO: 238)
AAT-736 Diana: 5'-TAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTA-3' (SEQ ID NO: 436)

5'-UGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUA-3' (SEQ ID NO: 635)
3'-UCACCUAUUCAAACCUCCUACAAU-5' (SEQ ID NO: 239)
AAT-737 Diana: 5'-AGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTAA-3' (SEQ ID NO: 437)

5'-GGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUA-3' (SEQ ID NO: 636)
3'-CACCUAUUCAAACCUCCUACAAU-5' (SEQ ID NO: 240)
AAT-738 Diana: 5'-GTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTAAA-3' (SEQ ID NO: 438)

5'-GAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUA-3' (SEQ ID NO: 637)
3'-ACCUAUUCAAACCUCCUACAAU-5' (SEQ ID NO: 241)
AAT-739 Diana: 5'-TGGATAAGTTTTTGGAGGATGTAAAA-3' (SEQ ID NO: 439)

5'-AUAAGUUUUUGGAGGAUGUUA-3' (SEQ ID NO: 638)
3'-CCUAUUCAAACCUCCUACAAU-5' (SEQ ID NO: 242)
AAT-740 Diana: 5'-GGATAAGTTTTTGGAGGATGTAAAA-3' (SEQ ID NO: 440)

5'-UGUACCACUCAGAAGCCUUCACUGU-3' (SEQ ID NO: 639)
3'-CAACAUGGUGAGUCUUCGGAAGUGACA-5' (SEQ ID NO: 243)
AAT-767 Diana: 5'-GTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGT-3' (SEQ ID NO: 441)

5'-GUACCACUCAGAAGCCUUCACUGUC-3' (SEQ ID NO: 640)
3'-ACAUGGUGAGUCUUCGGAAGUGACAG-5' (SEQ ID NO: 244)
AAT-768 Diana: 5'-TTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTC-3' (SEQ ID NO: 442)

5'-ACUCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGG-3' (SEQ ID NO: 641)
3'-CAUGAGUCCCCUUUAACACCUAAACC-5' (SEQ ID NO: 245)
AAT-850 Diana: 5'-GTACTCAAGGGAAATTGTGGATTGG-3' (SEQ ID NO: 443)

5'-CUCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGU-3' (SEQ ID NO: 642)
3'-AUGAGUCCCCUUUAACACCUAAACCA-5' (SEQ ID NO: 246)

ES 2 905 257 T3

AAT-851 Diana: 5'-TACTCAAGGGAAAAATTGTGGATTGTTGGT-3' (SEQ ID NO: 444)

5'-UCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUC-3' (SEQ ID NO: 643)

3'-UGAGUUCCCUUUUAACACCUAAACCAG-5' (SEQ ID NO: 247)

AAT-852 Diana: 5'-ACTCAAGGGAAAAATTGTGGATTGTTGGTC-3' (SEQ ID NO: 445)

5'-CAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCA-3' (SEQ ID NO: 644)

3'-GAGUUCCCUUUUAACACCUAAACCAGU-5' (SEQ ID NO: 248)

AAT-853 Diana: 5'-CTCAAGGGAAAAATTGTGGATTGTTGGTCA-3' (SEQ ID NO: 446)

5'-AAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAA-3' (SEQ ID NO: 645)

3'-AGUUCCCUUUUAACACCUAAACCAGUU-5' (SEQ ID NO: 249)

AAT-854 Diana: 5'-TCAAGGGAAAAATTGTGGATTGTTGGTCAA-3' (SEQ ID NO: 447)

5'-AGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAG-3' (SEQ ID NO: 646)

3'-GUUCCCUUUUAACACCUAAACCAGUUC-5' (SEQ ID NO: 250)

AAT-855 Diana: 5'-CAAGGGAAAAATTGTGGATTGTTGGTCAAG-3' (SEQ ID NO: 448)

5'-GGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGG-3' (SEQ ID NO: 647)

3'-UUCCCUUUUAACACCUAAACCAGUUC-5' (SEQ ID NO: 251)

AAT-856 Diana: 5'-AAGGGAAAAATTGTGGATTGTTGGTCAAGG-3' (SEQ ID NO: 449)

5'-GGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGA-3' (SEQ ID NO: 648)

3'-UCCCUUUUAACACCUAAACCAGUCCU-5' (SEQ ID NO: 252)

AAT-857 Diana: 5'-AGGGAAAAATTGTGGATTGTTGGTCAAGGA-3' (SEQ ID NO: 450)

5'-GAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAG-3' (SEQ ID NO: 649)

3'-CCCUUUUAACACCUAAACCAGUCCUC-5' (SEQ ID NO: 253)

AAT-858 Diana: 5'-GGGAAAAATTGTGGATTGTTGGTCAAGGAG-3' (SEQ ID NO: 451)

5'-AAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGC-3' (SEQ ID NO: 650)

3'-CCUUUUAACACCUAAACCAGUCCUCG-5' (SEQ ID NO: 254)

AAT-859 Diana: 5'-GGAAAATTGTGGATTGTTGGTCAAGGAGC-3' (SEQ ID NO: 452)

5'-AAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCU-3' (SEQ ID NO: 651)

3'-CUUUUUAACACCUAAACCAGUCCUCGA-5' (SEQ ID NO: 255)

AAT-860 Diana: 5'-GAAAATTGTGGATTGTTGGTCAAGGAGCT-3' (SEQ ID NO: 453)

5'-AAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUU-3' (SEQ ID NO: 652)

3'-UUUUUUAACACCUAAACCAGUCCUCGAA-5' (SEQ ID NO: 256)

AAT-861 Diana: 5'-AAAATTGTGGATTGTTGGTCAAGGAGCTT-3' (SEQ ID NO: 454)

5'-AUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUG-3' (SEQ ID NO: 653)
3'-UUUAAACACCUGAAACCAGUCCUCGAAC-5' (SEQ ID NO: 257)
AAT-862 Diana: 5'-AAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTG-3' (SEQ ID NO: 455)

5'-UUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGA-3' (SEQ ID NO: 654)
3'-UUAACACCUGAAACCAGUCCUCGAACU-5' (SEQ ID NO: 258)
AAT-863 Diana: 5'-AATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGA-3' (SEQ ID NO: 456)

5'-UGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGAC-3' (SEQ ID NO: 655)
3'-UAACACCUGAAACCAGUCCUCGAACUG-5' (SEQ ID NO: 259)
AAT-864 Diana: 5'-ATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGAC-3' (SEQ ID NO: 457)

5'-GUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGACA-3' (SEQ ID NO: 656)
3'-AACACCUGAAACCAGUCCUCGAACUGU-5' (SEQ ID NO: 260)
AAT-865 Diana: 5'-TTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACA-3' (SEQ ID NO: 458)

5'-UGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGACAG-3' (SEQ ID NO: 657)
3'-ACACCUGAAACCAGUCCUCGAACUGUC-5' (SEQ ID NO: 261)
AAT-866 Diana: 5'-TGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAG-3' (SEQ ID NO: 459)

5'-GGAUUUGGUCAAGGAGCUUGACAGA-3' (SEQ ID NO: 658)
3'-CACCUGAAACCAGUCCUCGAACUGUCU-5' (SEQ ID NO: 262)
AAT-867 Diana: 5'-GTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGA-3' (SEQ ID NO: 460)

5'-GAUUUGGUCAAGGAGCUUGACAGAG-3' (SEQ ID NO: 659)
3'-ACCUGAAACCAGUCCUCGAACUGUCUC-5' (SEQ ID NO: 263)
AAT-868 Diana: 5'-TGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAG-3' (SEQ ID NO: 461)

5'-AUUUGGUCAAGGAGCUUGACAGAGA-3' (SEQ ID NO: 660)
3'-CCUGAAACCAGUCCUCGAACUGUCUCU-5' (SEQ ID NO: 264)
AAT-869 Diana: 5'-GGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGA-3' (SEQ ID NO: 462)

5'-UUUUGGUCAAGGAGCUUGACAGAGAC-3' (SEQ ID NO: 661)
3'-CUAAACCAGUCCUCGAACUGUCUCUG-5' (SEQ ID NO: 265)
AAT-870 Diana: 5'-GATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGAC-3' (SEQ ID NO: 463)

5'-UUGGUCAAGGAGCUUGACAGAGACA-3' (SEQ ID NO: 662)
3'-UAAACCAGUCCUCGAACUGUCUCUGU-5' (SEQ ID NO: 266)
AAT-871 Diana: 5'-ATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACA-3' (SEQ ID NO: 464)

ES 2 905 257 T3

5'-UGGUCAAGGAGCUUGACAGAGACAC-3' (SEQ ID NO: 663)
3'-AAACCAGUUCCUCGAACUGUCUCUGUG-5' (SEQ ID NO: 267)
AAT-872 Diana: 5'-TTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACAC-3' (SEQ ID NO: 465)

5'-CAGUUUUUGCUCUGGUGAAUUACAU-3' (SEQ ID NO: 664)
3'-GUGUCAAAAACGAGACCACUUAUGUA-5' (SEQ ID NO: 268)
AAT-896 Diana: 5'-CACAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACAT-3' (SEQ ID NO: 466)

5'-AGUUUUUGCUCUGGUGAAUUACAUC-3' (SEQ ID NO: 665)
3'-UGUCAAAAACGAGACCACUUAUGUAG-5' (SEQ ID NO: 269)
AAT-897 Diana: 5'-ACAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATC-3' (SEQ ID NO: 467)

5'-GUUUUUUGCUCUGGUGAAUUACAUCU-3' (SEQ ID NO: 666)
3'-GUCAAAAACGAGACCACUUAUGUAGA-5' (SEQ ID NO: 270)
AAT-898 Diana: 5'-CAGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATCT-3' (SEQ ID NO: 468)

5'-UUUUUUGCUCUGGUGAAUUACAUCUU-3' (SEQ ID NO: 667)
3'-UCAAAAACGAGACCACUUAUGUAGAA-5' (SEQ ID NO: 271)
AAT-899 Diana: 5'-AGTTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTT-3' (SEQ ID NO: 469)

5'-AAAGGCAAUUGGGAGAGACCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 668)
3'-AAUUUCCGUUUACCCUCUCUGGGAAAC-5' (SEQ ID NO: 272)
AAT-928 Diana: 5'-TTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTG-3' (SEQ ID NO: 470)

5'-AAGGCAAUUGGGAGAGACCCUUUGA-3' (SEQ ID NO: 669)
3'-AUUUCGUAUUACCCUCUCUGGGAAACU-5' (SEQ ID NO: 273)
AAT-929 Diana: 5'-TAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGA-3' (SEQ ID NO: 471)

5'-AGGCAAUUGGGAGAGACCCUUUGAA-3' (SEQ ID NO: 670)
3'-UUUCCGUUUACCCUCUCUGGGAAACUU-5' (SEQ ID NO: 274)
AAT-930 Diana: 5'-AAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAA-3' (SEQ ID NO: 472)

5'-GGCAAUUGGGAGAGACCCUUUGAAG-3' (SEQ ID NO: 671)
3'-UUCGUAUUACCCUCUCUGGGAAACUUC-5' (SEQ ID NO: 275)
AAT-931 Diana: 5'-AAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAG-3' (SEQ ID NO: 473)

5'-AGGAAGAGACUCCACGUGGACCA-3' (SEQ ID NO: 672)
3'-GCUCCUUCUCCUGAAGGUGCACCUGGU-5' (SEQ ID NO: 276)
AAT-968 Diana: 5'-CGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCA-3' (SEQ ID NO: 474)

5'-GGAAGAGACUCCACGUGGACCAG-3' (SEQ ID NO: 673)

ES 2 905 257 T3

3'-CUCCUUCUCCUGAAGGUGCACCUGGUC-5' (SEQ ID NO: 277)
AAT-969 Diana: 5'-GAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAG-3' (SEQ ID NO: 475)

5'-GAAGAGGACUCCACGUGGACCAGG-3' (SEQ ID NO: 674)
3'-UCCUUCUCCUGAAGGUGCACCUGGUCC-5' (SEQ ID NO: 278)
AAT-970 Diana: 5'-AGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGG-3' (SEQ ID NO: 476)

5'-AAGAGGACUCCACGUGGACCAGGU-3' (SEQ ID NO: 675)
3'-CCUUCUCCUGAAGGUGCACCUGGUCCA-5' (SEQ ID NO: 279)
AAT-971 Diana: 5'-GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGT-3' (SEQ ID NO: 477)

5'-GAGGACUCCACGUGGACCAGGUGA-3' (SEQ ID NO: 676)
3'-UUCUCCUGAAGGUGCACCUGGUCCACU-5' (SEQ ID NO: 280)
AAT-973 Diana: 5'-AAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGA-3' (SEQ ID NO: 478)

5'-AGGACUCCACGUGGACCAGGUGAC-3' (SEQ ID NO: 677)
3'-UCUCCUGAAGGUGCACCUGGUCCACUG-5' (SEQ ID NO: 281)
AAT-974 Diana: 5'-AGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGAC-3' (SEQ ID NO: 479)

5'-GACUCCACGUGGACCAGGUGACCA-3' (SEQ ID NO: 678)
3'-UCCUGAAGGUGCACCUGGUCCACUGGU-5' (SEQ ID NO: 282)
AAT-976 Diana: 5'-AGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCA-3' (SEQ ID NO: 480)

5'-GUUUAGGCAUGUUUAACAUCAGCA-3' (SEQ ID NO: 679)
3'-CGCAAUCCGUACAAUUGUAGGUCGU-5' (SEQ ID NO: 283)
AAT-1025 Diana: 5'-GCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCA-3' (SEQ ID NO: 481)

5'-UUUAGGCAUGUUUAACAUCAGCAC-3' (SEQ ID NO: 680)
3'-GCAAUCCGUACAAUUGUAGGUCGUG-5' (SEQ ID NO: 284)
AAT-1026 Diana: 5'-CGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCAC-3' (SEQ ID NO: 482)

5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUG-3' (SEQ ID NO: 681)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGACGACUAC-5' (SEQ ID NO: 285)
AAT-1059 Diana: 5'-AAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATG-3' (SEQ ID NO: 483)

5'-CUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGA-3' (SEQ ID NO: 682)
3'-UCGACAGGUCGACCCACGACGACUACU-5' (SEQ ID NO: 286)
AAT-1060 Diana: 5'-AGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGA-3' (SEQ ID NO: 484)

5'-CAAUGCCACCGCCAUCUUCUCCUG-3' (SEQ ID NO: 683)
3'-CCGUUACGGUGGCGGUAGAAGAAGGAC-5' (SEQ ID NO: 287)

ES 2 905 257 T3

AAT-1095 Diana: 5'-GGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTG-3' (SEQ ID NO: 485)

5'-AAUGCCACCGCCAUCUUCUCCUGC-3' (SEQ ID NO: 684)

3'-CGUACGGUGGCGGUAGAAGAAGGACG-5' (SEQ ID NO: 288)

AAT-1096 Diana: 5'-GCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGC-3' (SEQ ID NO: 486)

5'-CCACCGCCAUCUUCUCCUGCCUGA-3' (SEQ ID NO: 685)

3'-ACGGUGGCGGUAGAAGAAGGACGGACU-5' (SEQ ID NO: 289)

AAT-1100 Diana: 5'-TGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGA-3' (SEQ ID NO: 487)

5'-CACCGCCAUCUUCUCCUGCCUGAU-3' (SEQ ID NO: 686)

3'-CGGUGGCGGUAGAAGAAGGACGGACUA-5' (SEQ ID NO: 290)

AAT-1101 Diana: 5'-GCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGAT-3' (SEQ ID NO: 488)

5'-ACCGCCAUCUUCUCCUGCCUGAUG-3' (SEQ ID NO: 687)

3'-GGUGGCGGUAGAAGAAGGACGGACUAC-5' (SEQ ID NO: 291)

AAT-1102 Diana: 5'-CCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATG-3' (SEQ ID NO: 489)

5'-CCGCCAUCUUCUCCUGCCUGAUGA-3' (SEQ ID NO: 688)

3'-GUGGCGGUAGAAGAAGGACGGACUACU-5' (SEQ ID NO: 292)

AAT-1103 Diana: 5'-CACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGA-3' (SEQ ID NO: 490)

5'-CGCCAUCUUCUCCUGCCUGAUGAG-3' (SEQ ID NO: 689)

3'-UGGCGGUAGAAGAAGGACGGACUACUC-5' (SEQ ID NO: 293)

AAT-1104 Diana: 5'-ACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAG-3' (SEQ ID NO: 491)

5'-GCCAUCUUCUCCUGCCUGAUGAGG-3' (SEQ ID NO: 690)

3'-GGCGGUAGAAGAAGGACGGACUACUCC-5' (SEQ ID NO: 294)

AAT-1105 Diana: 5'-CCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGG-3' (SEQ ID NO: 492)

5'-AUCUUCUCCUGCCUGAUGAGGGGA-3' (SEQ ID NO: 691)

3'-GGUAGAAGAAGGACGGACUACUCCCU-5' (SEQ ID NO: 295)

AAT-1108 Diana: 5'-CCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGGA-3' (SEQ ID NO: 493)

5'-CUUCCUGCCUGAUGAGGGGAAACUA-3' (SEQ ID NO: 692)

3'-AAGAAGGACGGACUACUCCCUUUGAU-5' (SEQ ID NO: 296)

AAT-1113 Diana: 5'-TTCTTCCTGCCTGATGAGGGGAACTA-3' (SEQ ID NO: 494)

5'-UUCCUGCCUGAUGAGGGGAAACUAC-3' (SEQ ID NO: 693)

3'-AGAAGGACGGACUACUCCCUUUGAUG-5' (SEQ ID NO: 297)

AAT-1114 Diana: 5'-TCTTCCTGCCTGATGAGGGGAACTAC-3' (SEQ ID NO: 495)

ES 2 905 257 T3

5'-UCCUGCCUGAUGAGGGGAAACUACA-3' (SEQ ID NO: 694)
3'-GAAGGACGGACUACUCCCCUUUGAUGU-5' (SEQ ID NO: 298)
AAT-1115 Diana: 5'-CTTCCTGCCTGATGAGGGGAACTACA-3' (SEQ ID NO: 496)

5'-CCUGCCUGAUGAGGGGAAACUACAG-3' (SEQ ID NO: 695)
3'-AAGGACGGACUACUCCCCUUUGAUGUC-5' (SEQ ID NO: 299)
AAT-1116 Diana: 5'-TTCCTGCCTGATGAGGGGAACTACAG-3' (SEQ ID NO: 497)

5'-CUGCCUGAUGAGGGGAAACUACAGC-3' (SEQ ID NO: 696)
3'-AGGACGGACUACUCCCCUUUGAUGUCG-5' (SEQ ID NO: 300)
AAT-1117 Diana: 5'-TCCTGCCTGATGAGGGGAACTACAGC-3' (SEQ ID NO: 498)

5'-UGCCUGAUGAGGGGAAACUACAGCA-3' (SEQ ID NO: 697)
3'-GGACGGACUACUCCCCUUUGAUGUCGU-5' (SEQ ID NO: 301)
AAT-1118 Diana: 5'-CCTGCCTGATGAGGGGAACTACAGCA-3' (SEQ ID NO: 499)

5'-AGCACCUGGAAAAUGAACUCACCCA-3' (SEQ ID NO: 698)
3'-UGUCGUGGACCUUUUACUUGAGUGGGU-5' (SEQ ID NO: 302)
AAT-1139 Diana: 5'-ACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCA-3' (SEQ ID NO: 500)

5'-GCACCUGGAAAAUGAACUCACCCAC-3' (SEQ ID NO: 699)
3'-GUCGUGGACCUUUUACUUGAGUGGGUG-5' (SEQ ID NO: 303)
AAT-1140 Diana: 5'-CAGCACCTGGAAAATGAACTCACCCAC-3' (SEQ ID NO: 501)

5'-CACCUGGAAAAUGAACUCACCCACG-3' (SEQ ID NO: 700)
3'-UCGUGGACCUUUUACUUGAGUGGGUGC-5' (SEQ ID NO: 304)
AAT-1141 Diana: 5'-AGCACCTGGAAAATGAACTCACCCACG-3' (SEQ ID NO: 502)

5'-ACCUGGAAAAUGAACUCACCCACGA-3' (SEQ ID NO: 701)
3'-CGUGGACCUUUUACUUGAGUGGGUGCU-5' (SEQ ID NO: 305)
AAT-1142 Diana: 5'-GCACCTGGAAAATGAACTCACCCACGA-3' (SEQ ID NO: 503)

5'-CCUGGAAAAUGAACUCACCCACGAU-3' (SEQ ID NO: 702)
3'-GUGGACCUUUUACUUGAGUGGGUGCUA-5' (SEQ ID NO: 306)
AAT-1143 Diana: 5'-CACCTGGAAAATGAACTCACCCACGAT-3' (SEQ ID NO: 504)

5'-AUAUCAUCACCAAGUUCUGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 703)
3'-GCUAUAGUAGUGGUUCAAGGACCUUUU-5' (SEQ ID NO: 307)
AAT-1166 Diana: 5'-CGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 505)

ES 2 905 257 T3

5'-UAUCAUCACCAAGUCCUGGAAAAU-3' (SEQ ID NO: 704)
3'-CUAUAGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUA-5' (SEQ ID NO: 308)
AAT-1167 Diana: 5'-GATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAAT-3' (SEQ ID NO: 506)

5'-AUCAUCACCAAGUCCUGGAAAAUG-3' (SEQ ID NO: 705)
3'-UAUAGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUAC-5' (SEQ ID NO: 309)
AAT-1168 Diana: 5'-ATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATG-3' (SEQ ID NO: 507)

5'-UCAUCACCAAGUCCUGGAAAAUGA-3' (SEQ ID NO: 706)
3'-AUAGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUACU-5' (SEQ ID NO: 310)
AAT-1169 Diana: 5'-TATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGA-3' (SEQ ID NO: 508)

5'-CAUCACCAAGUCCUGGAAAAUGAA-3' (SEQ ID NO: 707)
3'-UAGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUACUU-5' (SEQ ID NO: 311)
AAT-1170 Diana: 5'-ATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAA-3' (SEQ ID NO: 509)

5'-AUCACCAAGUCCUGGAAAAUGAAG-3' (SEQ ID NO: 708)
3'-AGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUACUUC-5' (SEQ ID NO: 312)
AAT-1171 Diana: 5'-TCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAG-3' (SEQ ID NO: 510)

5'-UCACCAAGUCCUGGAAAAUGAAGA-3' (SEQ ID NO: 709)
3'-GUAGUGGUUCAAGGACCUUUUACUUCU-5' (SEQ ID NO: 313)
AAT-1172 Diana: 5'-CATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGA-3' (SEQ ID NO: 511)

5'-CACCAAGUCCUGGAAAAUGAAGAC-3' (SEQ ID NO: 710)
3'-UAGUGGUUCAAGGACCUUUUACUUCUG-5' (SEQ ID NO: 314)
AAT-1173 Diana: 5'-ATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGAC-3' (SEQ ID NO: 512)

5'-ACCAAGUCCUGGAAAAUGAAGACA-3' (SEQ ID NO: 711)
3'-AGUGGUUCAAGGACCUUUUACUUCUGU-5' (SEQ ID NO: 315)
AAT-1174 Diana: 5'-TCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACA-3' (SEQ ID NO: 513)

5'-CCAAGUCCUGGAAAAUGAAGACAG-3' (SEQ ID NO: 712)
3'-GUGGUUCAAGGACCUUUUACUUCUGUC-5' (SEQ ID NO: 316)
AAT-1175 Diana: 5'-CACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAG-3' (SEQ ID NO: 514)

5'-AGGUCUUCAGCAAUGGGGCUGACCU-3' (SEQ ID NO: 713)
3'-AUUCCAGAAGUCGUUACCCCGACUGGA-5' (SEQ ID NO: 317)
AAT-1286 Diana: 5'-TAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCT-3' (SEQ ID NO: 515)

5'-CAAUGGGGCUGACCUCUCCGGGGUC-3' (SEQ ID NO: 714)

ES 2 905 257 T3

3'-UCGUUACCCCGACUGGAGAGGCCCCAG-5' (SEQ ID NO: 318)
AAT-1296 Diana: 5'-AGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTC-3' (SEQ ID NO: 516)

5'-AAUGGGGCUGACCUCUCCGGGGUCA-3' (SEQ ID NO: 715)
3'-CGUUACCCCGACUGGAGAGGCCCCAGU-5' (SEQ ID NO: 319)
AAT-1297 Diana: 5'-GCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCA-3' (SEQ ID NO: 517)

5'-AUGGGGCUGACCUCUCCGGGGUCAC-3' (SEQ ID NO: 716)
3'-GUUACCCCGACUGGAGAGGCCCCAGUG-5' (SEQ ID NO: 320)
AAT-1298 Diana: 5'-CAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCAC-3' (SEQ ID NO: 518)

5'-GAGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCA-3' (SEQ ID NO: 717)
3'-GUCUCCUCCGUGGGGACUUCGAGAGGU-5' (SEQ ID NO: 321)
AAT-1324 Diana: 5'-CAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCA-3' (SEQ ID NO: 519)

5'-GGAGGCACCCUGAAGCUCUCCAAG-3' (SEQ ID NO: 718)
3'-CUCCUCCGUGGGGACUUCGAGAGGUUC-5' (SEQ ID NO: 322)
AAT-1326 Diana: 5'-GAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAG-3' (SEQ ID NO: 520)

5'-CUGAAGCUCUCCAAGGCCGUGCAUA-3' (SEQ ID NO: 719)
3'-GGGACUUCGAGAGGUUCCGGCACGUAU-5' (SEQ ID NO: 323)
AAT-1336 Diana: 5'-CCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATA-3' (SEQ ID NO: 521)

5'-CGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUC-3' (SEQ ID NO: 720)
3'-CGGCACGUAUUCCGACACGACUGGUAG-5' (SEQ ID NO: 324)
AAT-1353 Diana: 5'-GCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATC-3' (SEQ ID NO: 522)

5'-GUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCG-3' (SEQ ID NO: 721)
3'-GGCACGUAUUCCGACACGACUGGUAGC-5' (SEQ ID NO: 325)
AAT-1354 Diana: 5'-CCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCG-3' (SEQ ID NO: 523)

5'-UGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGA-3' (SEQ ID NO: 722)
3'-GCACGUAUUCCGACACGACUGGUAGCU-5' (SEQ ID NO: 326)
AAT-1355 Diana: 5'-CGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGA-3' (SEQ ID NO: 524)

5'-GCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGAC-3' (SEQ ID NO: 723)
3'-CACGUAUUCCGACACGACUGGUAGCUG-5' (SEQ ID NO: 327)
AAT-1356 Diana: 5'-GTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGAC-3' (SEQ ID NO: 525)

5'-CAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACG-3' (SEQ ID NO: 724)
3'-ACGUAUUCCGACACGACUGGUAGCUGC-5' (SEQ ID NO: 328)

ES 2 905 257 T3

AAT-1357 Diana: 5'-TGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACG-3' (SEQ ID NO: 526)

5'-AUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGA-3' (SEQ ID NO: 725)

3'-CGUAUUCGACACGACUGGUAGCUGCU-5' (SEQ ID NO: 329)

AAT-1358 Diana: 5'-GCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGA-3' (SEQ ID NO: 527)

5'-UAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAG-3' (SEQ ID NO: 726)

3'-GUUAUUCGACACGACUGGUAGCUGCUC-5' (SEQ ID NO: 330)

AAT-1359 Diana: 5'-CATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAG-3' (SEQ ID NO: 528)

5'-AAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGA-3' (SEQ ID NO: 727)

3'-UAUUCGACACGACUGGUAGCUGCUCU-5' (SEQ ID NO: 331)

AAT-1360 Diana: 5'-ATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGA-3' (SEQ ID NO: 529)

5'-AGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGAA-3' (SEQ ID NO: 728)

3'-AUUCCGACACGACUGGUAGCUGCUCUU-5' (SEQ ID NO: 332)

AAT-1361 Diana: 5'-TAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAA-3' (SEQ ID NO: 530)

5'-ACUGAAGCUGCUGGGGCAUGUUUUU-3' (SEQ ID NO: 729)

3'-CCUGACUUCGACGACCCCGGUACAAAA-5' (SEQ ID NO: 333)

AAT-1390 Diana: 5'-GGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTT-3' (SEQ ID NO: 531)

5'-CUGAAGCUGCUGGGGCAUGUUUUU-3' (SEQ ID NO: 730)

3'-CUGACUUCGACGACCCCGGUACAAAA-5' (SEQ ID NO: 334)

AAT-1391 Diana: 5'-GACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTT-3' (SEQ ID NO: 532)

5'-UGAAGCUGCUGGGGCAUGUUUUUA-3' (SEQ ID NO: 731)

3'-UGACUUCGACGACCCCGGUACAAAAU-5' (SEQ ID NO: 335)

AAT-1392 Diana: 5'-ACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTA-3' (SEQ ID NO: 533)

5'-GAAGCUGCUGGGGCAUGUUUUUAG-3' (SEQ ID NO: 732)

3'-GACUUCGACGACCCCGGUACAAAAUC-5' (SEQ ID NO: 336)

AAT-1393 Diana: 5'-CTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAG-3' (SEQ ID NO: 534)

5'-AAGCUGCUGGGGCAUGUUUUUAGA-3' (SEQ ID NO: 733)

3'-ACUUCGACGACCCCGGUACAAAAUCU-5' (SEQ ID NO: 337)

AAT-1394 Diana: 5'-TGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGA-3' (SEQ ID NO: 535)

5'-AGCUGCUGGGGCAUGUUUUUAGAG-3' (SEQ ID NO: 734)

3'-CUUCGACGACCCCGGUACAAAAUCUC-5' (SEQ ID NO: 338)

AAT-1395 Diana: 5'-GAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAG-3' (SEQ ID NO: 536)

ES 2 905 257 T3

5'-GCCAUGUUUUUAGAGGCCAUACCCA-3' (SEQ ID NO: 735)
3'-CCCGGUACAAAAAUCUCCGGUAUGGGU-5' (SEQ ID NO: 339)
AAT-1405 Diana: 5'-GGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCA-3' (SEQ ID NO: 537)

5'-CCAUGUUUUUAGAGGCCAUACCCA-3' (SEQ ID NO: 736)
3'-CCGGUACAAAAAUCUCCGGUAUGGGUA-5' (SEQ ID NO: 340)
AAT-1406 Diana: 5'-GGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCAT-3' (SEQ ID NO: 538)

5'-CAUGUUUUUAGAGGCCAUACCCAUG-3' (SEQ ID NO: 737)
3'-CGGUACAAAAAUCUCCGGUAUGGGUAC-5' (SEQ ID NO: 341)
AAT-1407 Diana: 5'-GCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATG-3' (SEQ ID NO: 539)

5'-AUGUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGU-3' (SEQ ID NO: 738)
3'-GGUACAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACA-5' (SEQ ID NO: 342)
AAT-1408 Diana: 5'-CCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGT-3' (SEQ ID NO: 540)

5'-UGUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUC-3' (SEQ ID NO: 739)
3'-GUACAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAG-5' (SEQ ID NO: 343)
AAT-1409 Diana: 5'-CATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTC-3' (SEQ ID NO: 541)

5'-GUUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUCU-3' (SEQ ID NO: 740)
3'-UACAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAGA-5' (SEQ ID NO: 344)
AAT-1410 Diana: 5'-ATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCT-3' (SEQ ID NO: 542)

5'-UUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUCUA-3' (SEQ ID NO: 741)
3'-ACAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAGAU-5' (SEQ ID NO: 345)
AAT-1411 Diana: 5'-TGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTA-3' (SEQ ID NO: 543)

5'-UUUUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAU-3' (SEQ ID NO: 742)
3'-CAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAGAU-5' (SEQ ID NO: 346)
AAT-1412 Diana: 5'-GTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTAT-3' (SEQ ID NO: 544)

5'-UUUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAUC-3' (SEQ ID NO: 743)
3'-AAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAGAUAG-5' (SEQ ID NO: 347)
AAT-1413 Diana: 5'-TTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATC-3' (SEQ ID NO: 545)

5'-UUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAUCC-3' (SEQ ID NO: 744)
3'-AAAAUCUCCGGUAUGGGUACAGAUAGG-5' (SEQ ID NO: 348)
AAT-1414 Diana: 5'-TTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCC-3' (SEQ ID NO: 546)

ES 2 905 257 T3

5'-UAGAGGCCAUACCCAUGUCUAUCCC-3' (SEQ ID NO: 745)
3'-AAAUCUCCGGUAUGGGUACAGAUAGGG-5' (SEQ ID NO: 349)
AAT-1415 Diana: 5'-TTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCC-3' (SEQ ID NO: 547)

5'-AGAGGCCAUACCCAUGUCUAUCCCC-3' (SEQ ID NO: 746)
3'-AAUCUCCGGUAUGGGUACAGAUAGGGG-5' (SEQ ID NO: 350)
AAT-1416 Diana: 5'-TTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCC-3' (SEQ ID NO: 548)

5'-GUUCAACAAACCCUUUGUCUUCUUA-3' (SEQ ID NO: 747)
3'-JUUAAGUUGUUUGGGAACAGAAGAAU-5' (SEQ ID NO: 351)
AAT-1452 Diana: 5'-AAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTA-3' (SEQ ID NO: 549)

5'-JUUAACAAACCCUUUGUCUUCUUA-3' (SEQ ID NO: 748)
3'-UCAAGUUGUUUGGGAACAGAAGAAU-5' (SEQ ID NO: 352)
AAT-1453 Diana: 5'-AGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAA-3' (SEQ ID NO: 550)

5'-UCAACAAACCCUUUGUCUUCUUAU-3' (SEQ ID NO: 749)
3'-CAAGUUGUUUGGGAACAGAAGAAUUA-5' (SEQ ID NO: 353)
AAT-1454 Diana: 5'-GTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAAT-3' (SEQ ID NO: 551)

5'-CAACAAACCCUUUGUCUUCUUAUG-3' (SEQ ID NO: 750)
3'-AAGUUGUUUGGGAACAGAAGAAUUA-5' (SEQ ID NO: 354)
AAT-1455 Diana: 5'-TTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATG-3' (SEQ ID NO: 552)

5'-AACAAACCCUUUGUCUUCUUAUGA-3' (SEQ ID NO: 751)
3'-AGUUGUUUGGGAACAGAAGAAUUA-5' (SEQ ID NO: 355)
AAT-1456 Diana: 5'-TCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGA-3' (SEQ ID NO: 553)

5'-ACAAACCCUUUGUCUUCUUAUGAU-3' (SEQ ID NO: 752)
3'-GUUGUUUGGGAACAGAAGAAUUA-5' (SEQ ID NO: 356)
AAT-1457 Diana: 5'-CAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGAT-3' (SEQ ID NO: 554)

5'-CAAACCCUUUGUCUUCUUAUGAUU-3' (SEQ ID NO: 753)
3'-UUGUUUGGGAACAGAAGAAUUA-5' (SEQ ID NO: 357)
AAT-1458 Diana: 5'-AACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATT-3' (SEQ ID NO: 555)

5'-AAACCCUUUGUCUUCUUAUGAUUG-3' (SEQ ID NO: 754)
3'-UGUUUGGGAACAGAAGAAUUA-5' (SEQ ID NO: 358)
AAT-1459 Diana: 5'-ACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTG-3' (SEQ ID NO: 556)

5'-AACCCUUUGUCUUCUUAUGAUUGA-3' (SEQ ID NO: 755)

ES 2 905 257 T3

3'-GUUUGGGAACAGAAGAAUUACUAACU-5' (SEQ ID NO: 359)
AAT-1460 Diana: 5'-CAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGA-3' (SEQ ID NO: 557)

5'-AAUACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGG-3' (SEQ ID NO: 756)
3'-UUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGUACC-5' (SEQ ID NO: 360)
AAT-1489 Diana: 5'-AAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGG-3' (SEQ ID NO: 558)

5'-AUACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGG-3' (SEQ ID NO: 757)
3'-UUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGUACCC-5' (SEQ ID NO: 361)
AAT-1490 Diana: 5'-AAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGG-3' (SEQ ID NO: 559)

5'-UACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGA-3' (SEQ ID NO: 758)
3'-UUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGUACCCU-5' (SEQ ID NO: 362)
AAT-1491 Diana: 5'-AATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGA-3' (SEQ ID NO: 560)

5'-ACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAA-3' (SEQ ID NO: 759)
3'-UAUGGUUCAGAGGGGAGAAGUACCCUU-5' (SEQ ID NO: 363)
AAT-1492 Diana: 5'-ATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAA-3' (SEQ ID NO: 561)

5'-CCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAA-3' (SEQ ID NO: 760)
3'-AUGGUUCAGAGGGGAGAAGUACCCUUU-5' (SEQ ID NO: 364)
AAT-1493 Diana: 5'-TACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAA-3' (SEQ ID NO: 562)

5'-CAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 761)
3'-UGGUUCAGAGGGGAGAAGUACCCUUUU-5' (SEQ ID NO: 365)
AAT-1494 Diana: 5'-ACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 563)

5'-AAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAAG-3' (SEQ ID NO: 762)
3'-GGUUCAGAGGGGAGAAGUACCCUUUUC-5' (SEQ ID NO: 366)
AAT-1495 Diana: 5'-CCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAG-3' (SEQ ID NO: 564)

5'-AGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAAGU-3' (SEQ ID NO: 763)
3'-GUUCAGAGGGGAGAAGUACCCUUUUCA-5' (SEQ ID NO: 367)
AAT-1496 Diana: 5'-CAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGT-3' (SEQ ID NO: 565)

5'-GUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUG-3' (SEQ ID NO: 764)
3'-UUCAGAGGGGAGAAGUACCCUUUUCAC-5' (SEQ ID NO: 368)
AAT-1497 Diana: 5'-AAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTG-3' (SEQ ID NO: 566)

5'-CUCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGU-3' (SEQ ID NO: 765)
3'-CAGAGGGGAGAAGUACCCUUUUCACCA-5' (SEQ ID NO: 369)

ES 2 905 257 T3

AAT-1499 Diana: 5'-GTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGT-3' (SEQ ID NO: 567)

5'-CCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGA-3' (SEQ ID NO: 766)

3'-GAGGGGAGAAGUACCCUUUUCACCACU-5' (SEQ ID NO: 370)

AAT-1501 Diana: 5'-CTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGA-3' (SEQ ID NO: 568)

5'-CCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGAA-3' (SEQ ID NO: 767)

3'-AGGGGAGAAGUACCCUUUUCACCACUU-5' (SEQ ID NO: 371)

AAT-1502 Diana: 5'-TCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAA-3' (SEQ ID NO: 569)

5'-CCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGAAU-3' (SEQ ID NO: 768)

3'-GGGGAGAAGUACCCUUUUCACCACUUA-5' (SEQ ID NO: 372)

AAT-1503 Diana: 5'-CCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAAT-3' (SEQ ID NO: 570)

5'-CUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGAAUC-3' (SEQ ID NO: 769)

3'-GGGAGAAGUACCCUUUUCACCACUUAG-5' (SEQ ID NO: 373)

AAT-1504 Diana: 5'-CCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATC-3' (SEQ ID NO: 571)

5'-UCUUCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCC-3' (SEQ ID NO: 770)

3'-GGAGAAGUACCCUUUUCACCACUUAGG-5' (SEQ ID NO: 374)

AAT-1505 Diana: 5'-CCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCC-3' (SEQ ID NO: 572)

5'-CUUCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCC-3' (SEQ ID NO: 771)

3'-GAGAAGUACCCUUUUCACCACUUAGGG-5' (SEQ ID NO: 375)

AAT-1506 Diana: 5'-CTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCC-3' (SEQ ID NO: 573)

5'-UUCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCCA-3' (SEQ ID NO: 772)

3'-AGAAGUACCCUUUUCACCACUUAGGGU-5' (SEQ ID NO: 376)

AAT-1507 Diana: 5'-TCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCA-3' (SEQ ID NO: 574)

5'-UCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCCAC-3' (SEQ ID NO: 773)

3'-GAAGUACCCUUUUCACCACUUAGGGUG-5' (SEQ ID NO: 377)

AAT-1508 Diana: 5'-CTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCAC-3' (SEQ ID NO: 575)

5'-CAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCCACC-3' (SEQ ID NO: 774)

3'-AAGUACCCUUUUCACCACUUAGGGUGG-5' (SEQ ID NO: 378)

AAT-1509 Diana: 5'-TTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACC-3' (SEQ ID NO: 576)

5'-AUGGGAAAAGUGGUGAAUCCCACCC-3' (SEQ ID NO: 775)

3'-AGUACCCUUUUCACCACUUAGGGUGGG-5' (SEQ ID NO: 379)

AAT-1510 Diana: 5'-TCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCC-3' (SEQ ID NO: 577)

ES 2 905 257 T3

5'-UGGGAAAAGUGGUGAAUCCACCCA-3' (SEQ ID NO: 776)
3'-GUACCCUUUUCACCACUUAGGGUGGGU-5' (SEQ ID NO: 380)
AAT-1511 Diana: 5'-CATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCA-3' (SEQ ID NO: 578)

5'-GGGAAAAGUGGUGAAUCCACCCAA-3' (SEQ ID NO: 777)
3'-UACCCUUUUCACCACUUAGGGUGGGUU-5' (SEQ ID NO: 381)
AAT-1512 Diana: 5'-ATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAA-3' (SEQ ID NO: 579)

5'-GGAAAAGUGGUGAAUCCACCCAAA-3' (SEQ ID NO: 778)
3'-ACCCUUUUCACCACUUAGGGUGGGUUU-5' (SEQ ID NO: 382)
AAT-1513 Diana: 5'-TGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAA-3' (SEQ ID NO: 580)

5'-GAAAAGUGGUGAAUCCACCCAAAA-3' (SEQ ID NO: 779)
3'-CCCUUUUCACCACUUAGGGUGGGUUUU-5' (SEQ ID NO: 383)
AAT-1514 Diana: 5'-GGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAA-3' (SEQ ID NO: 581)

5'-AAAAGUGGUGAAUCCACCCAAAAA-3' (SEQ ID NO: 780)
3'-CCUUUUCACCACUUAGGGUGGGUUUUU-5' (SEQ ID NO: 384)
AAT-1515 Diana: 5'-GGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAA-3' (SEQ ID NO: 582)

5'-AAAGUGGUGAAUCCACCCAAAAAU-3' (SEQ ID NO: 781)
3'-CUUUUCACCACUUAGGGUGGGUUUUUA-5' (SEQ ID NO: 385)
AAT-1516 Diana: 5'-GAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAAT-3' (SEQ ID NO: 583)

5'-AAGUGGUGAAUCCACCCAAAAUA-3' (SEQ ID NO: 782)
3'-UUUUCACCACUUAGGGUGGGUUUUUAU-5' (SEQ ID NO: 386)
AAT-1517 Diana: 5'-AAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATA-3' (SEQ ID NO: 584)

5'-CGAUAGUUCAAAAUGGUGAAAUUAG-3' (SEQ ID NO: 783)
3'-AAGCUAUCAAGUUUUAACACUUUAUC-5' (SEQ ID NO: 387)
AAT-2872 Diana: 5'-TTCGATAGTTCAAATGGTGAATTAG-3' (SEQ ID NO: 585)

5'-CAAAUUGGUGAAAUUAGCAAUUCUA-3' (SEQ ID NO: 784)
3'-AAGUUUUUACCACUUUAUCGUUAAGAU-5' (SEQ ID NO: 388)
AAT-2880 Diana: 5'-TTCAAATGGTGAATTAGCAATTCTA-3' (SEQ ID NO: 586)

5'-UUGGUAUGAUGUUAAGUUAUAUA-3' (SEQ ID NO: 785)
3'-UCAACCAUACUACAAGUUAUCUAUU-5' (SEQ ID NO: 389)
AAT-3167 Diana: 5'-AGTTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAA-3' (SEQ ID NO: 587)

5'-GGUAUGAUGUUCAAGUUAGAUAAACA-3' (SEQ ID NO: 786)
 3'-AACCAUACUACAAGUUCUAUUGU-5' (SEQ ID NO: 390)
 AAT-3169 Diana: 5'-TTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACA-3' (SEQ ID NO: 588)

5'-GUAUGAUGUUCAAGUUAGAUAAACA-3' (SEQ ID NO: 787)
 3'-ACCAUACUACAAGUUCUAUUGUU-5' (SEQ ID NO: 391)
 AAT-3170 Diana: 5'-TGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACA-3' (SEQ ID NO: 589)

5'-AUGAUGUUCAAGUUAGAUACAAAA-3' (SEQ ID NO: 788)
 3'-CAUACUACAAGUUCUAUUGUUUU-5' (SEQ ID NO: 392)
 AAT-3172 Diana: 5'-GTATGATGTTCAAGTTAGATAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 590)

5'-AUGUUCAAGUUAGAUACAAAAUGU-3' (SEQ ID NO: 789)
 3'-ACUACAAGUUCUAUUGUUUUACA-5' (SEQ ID NO: 393)
 AAT-3175 Diana: 5'-TGATGTTCAAGTTAGATAACAAAATGT-3' (SEQ ID NO: 591)

5'-CAAGUUAGAUACAAAAUGUUUAUA-3' (SEQ ID NO: 790)
 3'-AAGUUCUAUUGUUUUACAAUAU-5' (SEQ ID NO: 394)
 AAT-3180 Diana: 5'-TTCAAGTTAGATAACAAAATGTTTATA-3' (SEQ ID NO: 592)

5'-AAGUUAGAUACAAAAUGUUUAUAC-3' (SEQ ID NO: 791)
 3'-AGUUCUAUUGUUUUACAAUAUG-5' (SEQ ID NO: 395)
 AAT-3181 Diana: 5'-TCAAGTTAGATAACAAAATGTTTATAC-3' (SEQ ID NO: 593)

5'-AGUUAGAUACAAAAUGUUUAUACC-3' (SEQ ID NO: 792)
 3'-GUUCUAUUGUUUUACAAUAUGG-5' (SEQ ID NO: 396)
 AAT-3182 Diana: 5'-CAAGTTAGATAACAAAATGTTTATACC-3' (SEQ ID NO: 594)

Tabla 4: Secuencias diana de ARNicD (21 mer) en ARNm de α -1 antitripsina

AAT-395 21 nt Diana: 5'-UACAUCCCACCAUGAUCAGGA-3' (SEQ ID NO: 793)
 AAT-475 21 nt Diana: 5'-GCCAGCUGGCACACCAGUCCA-3' (SEQ ID NO: 794)
 AAT-477 21 nt Diana: 5'-CAGCUGGCACACCAGUCCAAC-3' (SEQ ID NO: 795)
 AAT-480 21 nt Diana: 5'-CUGGCACACCAGUCCAACAGC-3' (SEQ ID NO: 796)
 AAT-481 21 nt Diana: 5'-UGGCACACCAGUCCAACAGCA-3' (SEQ ID NO: 797)
 AAT-482 21 nt Diana: 5'-GGCACACCAGUCCAACAGCAC-3' (SEQ ID NO: 798)
 AAT-483 21 nt Diana: 5'-GCACACCAGUCCAACAGCACC-3' (SEQ ID NO: 799)
 AAT-484 21 nt Diana: 5'-CACACCAGUCCAACAGCACCA-3' (SEQ ID NO: 800)
 AAT-500 21 nt Diana: 5'-CACCAUAUCUUCUUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 801)
 AAT-501 21 nt Diana: 5'-ACCAUAUCUUCUUCUCCCCA-3' (SEQ ID NO: 802)
 AAT-502 21 nt Diana: 5'-CCAUAUCUUCUUCUCCCCAG-3' (SEQ ID NO: 803)
 AAT-503 21 nt Diana: 5'-CAUAUCUUCUUCUCCCCAGU-3' (SEQ ID NO: 804)

AAT-504 21 nt Diana: 5'-AAUAUCUUCUUCUCCCCAGUG-3' (SEQ ID NO: 805)
AAT-505 21 nt Diana: 5'-AUAUCUUCUUCUCCCCAGUGA-3' (SEQ ID NO: 806)
AAT-506 21 nt Diana: 5'-UAUCUUCUUCUCCCCAGUGAG-3' (SEQ ID NO: 807)
AAT-507 21 nt Diana: 5'-AUCUUCUUCUCCCCAGUGAGC-3' (SEQ ID NO: 808)
AAT-508 21 nt Diana: 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAGCA-3' (SEQ ID NO: 809)
AAT-509 21 nt Diana: 5'-CUUCUUCUCCCCAGUGAGCAU-3' (SEQ ID NO: 810)
AAT-510 21 nt Diana: 5'-UUCUUCUCCCCAGUGAGCAUC-3' (SEQ ID NO: 811)
AAT-512 21 nt Diana: 5'-CUUCUCCCCAGUGAGCAUCGC-3' (SEQ ID NO: 812)
AAT-513 21 nt Diana: 5'-UUCUCCCCAGUGAGCAUCGCU-3' (SEQ ID NO: 813)
AAT-515 21 nt Diana: 5'-CUCCCCAGUGAGCAUCGCUAC-3' (SEQ ID NO: 814)
AAT-532 21 nt Diana: 5'-CUACAGCCUUUGCAAUGCUCU-3' (SEQ ID NO: 815)
AAT-540 21 nt Diana: 5'-UUUGCAAUGCUCUCCCUGGGG-3' (SEQ ID NO: 816)
AAT-581 21 nt Diana: 5'-UGAAAUCCUGGAGGGGCCUGAA-3' (SEQ ID NO: 817)
AAT-582 21 nt Diana: 5'-GAAAUCCUGGAGGGGCCUGAAU-3' (SEQ ID NO: 818)
AAT-583 21 nt Diana: 5'-AAAUCCUGGAGGGGCCUGAAUU-3' (SEQ ID NO: 819)
AAT-585 21 nt Diana: 5'-AUCCUGGAGGGGCCUGAAUUUC-3' (SEQ ID NO: 820)
AAT-586 21 nt Diana: 5'-UCCUGGAGGGGCCUGAAUUUCA-3' (SEQ ID NO: 821)
AAT-587 21 nt Diana: 5'-CCUGGAGGGGCCUGAAUUUCAA-3' (SEQ ID NO: 822)
AAT-634 21 nt Diana: 5'-UCCAUGAAGGCUUCCAGGAAC-3' (SEQ ID NO: 823)
AAT-637 21 nt Diana: 5'-AUGAAGGCUUCCAGGAACUCC-3' (SEQ ID NO: 824)
AAT-638 21 nt Diana: 5'-UGAAGGCUUCCAGGAACUCCU-3' (SEQ ID NO: 825)
AAT-671 21 nt Diana: 5'-CCAGCCAGACAGCCAGCUCCA-3' (SEQ ID NO: 826)
AAT-673 21 nt Diana: 5'-AGCCAGACAGCCAGCUCCAGC-3' (SEQ ID NO: 827)
AAT-675 21 nt Diana: 5'-CCAGACAGCCAGCUCCAGCUG-3' (SEQ ID NO: 828)
AAT-676 21 nt Diana: 5'-CAGACAGCCAGCUCCAGCUGA-3' (SEQ ID NO: 829)
AAT-734 21 nt Diana: 5'-GCUAGUGGAUAAGUUUUUGGA-3' (SEQ ID NO: 830)
AAT-735 21 nt Diana: 5'-CUAGUGGAUAAGUUUUUGGAG-3' (SEQ ID NO: 831)
AAT-736 21 nt Diana: 5'-UAGUGGAUAAGUUUUUGGAGG-3' (SEQ ID NO: 832)
AAT-737 21 nt Diana: 5'-AGUGGAUAAGUUUUUGGAGGA-3' (SEQ ID NO: 833)
AAT-738 21 nt Diana: 5'-GUGGAUAAGUUUUUGGAGGAU-3' (SEQ ID NO: 834)
AAT-739 21 nt Diana: 5'-UGGAUAAGUUUUUGGAGGAUG-3' (SEQ ID NO: 835)
AAT-740 21 nt Diana: 5'-GGAUAAGUUUUUGGAGGAUGU-3' (SEQ ID NO: 836)
AAT-767 21 nt Diana: 5'-GUUGUACCACUCAGAAGCCUU-3' (SEQ ID NO: 837)
AAT-768 21 nt Diana: 5'-UUGUACCACUCAGAAGCCUUC-3' (SEQ ID NO: 838)
AAT-850 21 nt Diana: 5'-GUACUCAAGGGAAAAUUGUGG-3' (SEQ ID NO: 839)
AAT-851 21 nt Diana: 5'-UACUCAAGGGAAAAUUGUGGA-3' (SEQ ID NO: 840)
AAT-852 21 nt Diana: 5'-ACUCAAGGGAAAAUUGUGGAU-3' (SEQ ID NO: 841)
AAT-853 21 nt Diana: 5'-CUCAAGGGAAAAUUGUGGAUU-3' (SEQ ID NO: 842)
AAT-854 21 nt Diana: 5'-UCAAGGGAAAAUUGUGGAUUU-3' (SEQ ID NO: 843)
AAT-855 21 nt Diana: 5'-CAAGGGAAAAUUGUGGAUUUG-3' (SEQ ID NO: 844)
AAT-856 21 nt Diana: 5'-AAGGGAAAAUUGUGGAUUUGG-3' (SEQ ID NO: 845)

AAT-857 21 nt Diana: 5'-AGGGAAAAUUGUGGAUUUGGU-3' (SEQ ID NO: 846)
AAT-858 21 nt Diana: 5'-GGGAAAAUUGUGGAUUUGGUC-3' (SEQ ID NO: 847)
AAT-859 21 nt Diana: 5'-GGAAAAUUGUGGAUUUGGUCA-3' (SEQ ID NO: 848)
AAT-860 21 nt Diana: 5'-GAAAAUUGUGGAUUUGGUCAA-3' (SEQ ID NO: 849)
AAT-861 21 nt Diana: 5'-AAAAUUGUGGAUUUGGUCAAG-3' (SEQ ID NO: 850)
AAT-862 21 nt Diana: 5'-AAAUUGUGGAUUUGGUCAAGG-3' (SEQ ID NO: 851)
AAT-863 21 nt Diana: 5'-AAUUGUGGAUUUGGUCAAGGA-3' (SEQ ID NO: 852)
AAT-864 21 nt Diana: 5'-AUUGUGGAUUUGGUCAAGGAG-3' (SEQ ID NO: 853)
AAT-865 21 nt Diana: 5'-UUGUGGAUUUGGUCAAGGAGC-3' (SEQ ID NO: 854)
AAT-866 21 nt Diana: 5'-UGUGGAUUUGGUCAAGGAGCU-3' (SEQ ID NO: 855)
AAT-867 21 nt Diana: 5'-GUGGAUUUGGUCAAGGAGCUU-3' (SEQ ID NO: 856)
AAT-868 21 nt Diana: 5'-UGGAUUUGGUCAAGGAGCUUG-3' (SEQ ID NO: 857)
AAT-869 21 nt Diana: 5'-GGAUUUGGUCAAGGAGCUUGA-3' (SEQ ID NO: 858)
AAT-870 21 nt Diana: 5'-GAUUUGGUCAAGGAGCUUGAC-3' (SEQ ID NO: 859)
AAT-871 21 nt Diana: 5'-AUUUGGUCAAGGAGCUUGACA-3' (SEQ ID NO: 860)
AAT-872 21 nt Diana: 5'-UUUGGUCAAGGAGCUUGACAG-3' (SEQ ID NO: 861)
AAT-896 21 nt Diana: 5'-CACAGUUUUUGCUCUGGUGAA-3' (SEQ ID NO: 862)
AAT-897 21 nt Diana: 5'-ACAGUUUUUGCUCUGGUGAAU-3' (SEQ ID NO: 863)
AAT-898 21 nt Diana: 5'-CAGUUUUUGCUCUGGUGAAUU-3' (SEQ ID NO: 864)
AAT-899 21 nt Diana: 5'-AGUUUUUGCUCUGGUGAAUUA-3' (SEQ ID NO: 865)
AAT-928 21 nt Diana: 5'-UUAAGGCAAUUGGGAGAGAC-3' (SEQ ID NO: 866)
AAT-929 21 nt Diana: 5'-UAAAGGCAAUUGGGAGAGACC-3' (SEQ ID NO: 867)
AAT-930 21 nt Diana: 5'-AAAGGCAAUUGGGAGAGACCC-3' (SEQ ID NO: 868)
AAT-931 21 nt Diana: 5'-AAGGCAAUUGGGAGAGACCCU-3' (SEQ ID NO: 869)
AAT-968 21 nt Diana: 5'-CGAGGAAGAGGACUCCACGU-3' (SEQ ID NO: 870)
AAT-969 21 nt Diana: 5'-GAGGAAGAGGACUCCACGUG-3' (SEQ ID NO: 871)
AAT-970 21 nt Diana: 5'-AGGAAGAGGACUCCACGUGG-3' (SEQ ID NO: 872)
AAT-971 21 nt Diana: 5'-GGAAGAGGACUCCACGUGGA-3' (SEQ ID NO: 873)
AAT-973 21 nt Diana: 5'-AAGAGGACUCCACGUGGACC-3' (SEQ ID NO: 874)
AAT-974 21 nt Diana: 5'-AGAGGACUCCACGUGGACCA-3' (SEQ ID NO: 875)
AAT-976 21 nt Diana: 5'-AGGACUCCACGUGGACCAGG-3' (SEQ ID NO: 876)
AAT-1025 21 nt Diana: 5'-GCGUUUAGGCAUGUUUAACAU-3' (SEQ ID NO: 877)
AAT-1026 21 nt Diana: 5'-CGUUUAGGCAUGUUUAACAUC-3' (SEQ ID NO: 878)
AAT-1059 21 nt Diana: 5'-AAGCUGUCCAGCUGGGUGCUG-3' (SEQ ID NO: 879)
AAT-1060 21 nt Diana: 5'-AGCUGUCCAGCUGGGUGCUGC-3' (SEQ ID NO: 880)
AAT-1095 21 nt Diana: 5'-GGCAAUGCCACCGCCAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 881)
AAT-1096 21 nt Diana: 5'-GCAAUGCCACCGCCAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 882)
AAT-1100 21 nt Diana: 5'-UGCCACCGCCAUCUUCUCCU-3' (SEQ ID NO: 883)
AAT-1101 21 nt Diana: 5'-GCCACCGCCAUCUUCUCCUG-3' (SEQ ID NO: 884)
AAT-1102 21 nt Diana: 5'-CCACCGCCAUCUUCUCCUGC-3' (SEQ ID NO: 885)
AAT-1103 21 nt Diana: 5'-CACCGCCAUCUUCUCCUGCC-3' (SEQ ID NO: 886)

AAT-1104 21 nt Diana: 5'-ACCGCCAUCUUCUCCUGCCU-3' (SEQ ID NO: 887)
AAT-1105 21 nt Diana: 5'-CCGCCAUCUUCUCCUGCCUG-3' (SEQ ID NO: 888)
AAT-1108 21 nt Diana: 5'-CCAUCUUCUCCUGCCUGAUG-3' (SEQ ID NO: 889)
AAT-1113 21 nt Diana: 5'-UUCUCCUGCCUGAUGAGGGG-3' (SEQ ID NO: 890)
AAT-1114 21 nt Diana: 5'-UCUCCUGCCUGAUGAGGGGA-3' (SEQ ID NO: 891)
AAT-1115 21 nt Diana: 5'-CUCCUGCCUGAUGAGGGGAA-3' (SEQ ID NO: 892)
AAT-1116 21 nt Diana: 5'-UCCUGCCUGAUGAGGGGAAA-3' (SEQ ID NO: 893)
AAT-1117 21 nt Diana: 5'-UCCUGCCUGAUGAGGGGAAAC-3' (SEQ ID NO: 894)
AAT-1118 21 nt Diana: 5'-CCUGCCUGAUGAGGGGAAACU-3' (SEQ ID NO: 895)
AAT-1139 21 nt Diana: 5'-ACAGCACCUGGAAAAUGAACU-3' (SEQ ID NO: 896)
AAT-1140 21 nt Diana: 5'-CAGCACCUGGAAAAUGAACUC-3' (SEQ ID NO: 897)
AAT-1141 21 nt Diana: 5'-AGCACCUGGAAAAUGAACUCA-3' (SEQ ID NO: 898)
AAT-1142 21 nt Diana: 5'-GCACCUGGAAAAUGAACUCAC-3' (SEQ ID NO: 899)
AAT-1143 21 nt Diana: 5'-CACCUGGAAAAUGAACUCACC-3' (SEQ ID NO: 900)
AAT-1166 21 nt Diana: 5'-CGAUAUCAUCACCAAGUCCU-3' (SEQ ID NO: 901)
AAT-1167 21 nt Diana: 5'-GAUAUCAUCACCAAGUCCUG-3' (SEQ ID NO: 902)
AAT-1168 21 nt Diana: 5'-AUAUCAUCACCAAGUCCUGG-3' (SEQ ID NO: 903)
AAT-1169 21 nt Diana: 5'-UAUCAUCACCAAGUCCUGGA-3' (SEQ ID NO: 904)
AAT-1170 21 nt Diana: 5'-AUCAUCACCAAGUCCUGGAA-3' (SEQ ID NO: 905)
AAT-1171 21 nt Diana: 5'-UCAUCACCAAGUCCUGGAAA-3' (SEQ ID NO: 906)
AAT-1172 21 nt Diana: 5'-CAUCACCAAGUCCUGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 907)
AAT-1173 21 nt Diana: 5'-AUCACCAAGUCCUGGAAAAU-3' (SEQ ID NO: 908)
AAT-1174 21 nt Diana: 5'-UCACCAAGUCCUGGAAAAUG-3' (SEQ ID NO: 909)
AAT-1175 21 nt Diana: 5'-CACCAAGUCCUGGAAAAUGA-3' (SEQ ID NO: 910)
AAT-1286 21 nt Diana: 5'-UAAGGUCUUCAGCAAUGGGGC-3' (SEQ ID NO: 911)
AAT-1296 21 nt Diana: 5'-AGCAAUGGGGCUGACCUCUCC-3' (SEQ ID NO: 912)
AAT-1297 21 nt Diana: 5'-GCAAUGGGGCUGACCUCUCCG-3' (SEQ ID NO: 913)
AAT-1298 21 nt Diana: 5'-CAAUGGGGCUGACCUCUCCGG-3' (SEQ ID NO: 914)
AAT-1324 21 nt Diana: 5'-CAGAGGAGGCACCCUGAAGC-3' (SEQ ID NO: 915)
AAT-1326 21 nt Diana: 5'-GAGGAGGCACCCUGAAGCUC-3' (SEQ ID NO: 916)
AAT-1336 21 nt Diana: 5'-CCCUGAAGCUCUCCAAGGCCG-3' (SEQ ID NO: 917)
AAT-1353 21 nt Diana: 5'-GCCGUGCAUAAGGCUGUGCUG-3' (SEQ ID NO: 918)
AAT-1354 21 nt Diana: 5'-CCGUGCAUAAGGCUGUGCUGA-3' (SEQ ID NO: 919)
AAT-1355 21 nt Diana: 5'-CGUGCAUAAGGCUGUGCUGAC-3' (SEQ ID NO: 920)
AAT-1356 21 nt Diana: 5'-GUGCAUAAGGCUGUGCUGACC-3' (SEQ ID NO: 921)
AAT-1357 21 nt Diana: 5'-UGCAUAAGGCUGUGCUGACCA-3' (SEQ ID NO: 922)
AAT-1358 21 nt Diana: 5'-GCAUAAGGCUGUGCUGACCAU-3' (SEQ ID NO: 923)
AAT-1359 21 nt Diana: 5'-CAUAAGGCUGUGCUGACCAUC-3' (SEQ ID NO: 924)
AAT-1360 21 nt Diana: 5'-AUAAGGCUGUGCUGACCAUCG-3' (SEQ ID NO: 925)
AAT-1361 21 nt Diana: 5'-UAAGGCUGUGCUGACCAUCGA-3' (SEQ ID NO: 926)
AAT-1390 21 nt Diana: 5'-GGACUGAAGCUGCUGGGGCCA-3' (SEQ ID NO: 927)

AAT-1391 21 nt Diana: 5'-GACUGAAGCUGCUGGGGCCAU-3' (SEQ ID NO: 928)
AAT-1392 21 nt Diana: 5'-ACUGAAGCUGCUGGGGCCAUG-3' (SEQ ID NO: 929)
AAT-1393 21 nt Diana: 5'-CUGAAGCUGCUGGGGCCAUGU-3' (SEQ ID NO: 930)
AAT-1394 21 nt Diana: 5'-UGAAGCUGCUGGGGCCAUGUU-3' (SEQ ID NO: 931)
AAT-1395 21 nt Diana: 5'-GAAGCUGCUGGGGCCAUGUUU-3' (SEQ ID NO: 932)
AAT-1405 21 nt Diana: 5'-GGGCCAUGUUUUUAGAGGCCA-3' (SEQ ID NO: 933)
AAT-1406 21 nt Diana: 5'-GGCCAUGUUUUUAGAGGCCAU-3' (SEQ ID NO: 934)
AAT-1407 21 nt Diana: 5'-GCCAUGUUUUUAGAGGCCAUA-3' (SEQ ID NO: 935)
AAT-1408 21 nt Diana: 5'-CCAUGUUUUUAGAGGCCAUAC-3' (SEQ ID NO: 936)
AAT-1409 21 nt Diana: 5'-CAUGUUUUUAGAGGCCAUACC-3' (SEQ ID NO: 937)
AAT-1410 21 nt Diana: 5'-AUGUUUUUAGAGGCCAUACCC-3' (SEQ ID NO: 938)
AAT-1411 21 nt Diana: 5'-UGUUUUUAGAGGCCAUACCCA-3' (SEQ ID NO: 939)
AAT-1412 21 nt Diana: 5'-GUUUUUUAGAGGCCAUACCCA-3' (SEQ ID NO: 940)
AAT-1413 21 nt Diana: 5'-UUUUUUAGAGGCCAUACCCAUG-3' (SEQ ID NO: 941)
AAT-1414 21 nt Diana: 5'-UUUUAGAGGCCAUACCCAUGU-3' (SEQ ID NO: 942)
AAT-1415 21 nt Diana: 5'-UUUAGAGGCCAUACCCAUGUC-3' (SEQ ID NO: 943)
AAT-1416 21 nt Diana: 5'-UUAGAGGCCAUACCCAUGUCU-3' (SEQ ID NO: 944)
AAT-1452 21 nt Diana: 5'-AAGUUCAACAAACCCUUUGUC-3' (SEQ ID NO: 945)
AAT-1453 21 nt Diana: 5'-AGUUCAACAAACCCUUUGUCU-3' (SEQ ID NO: 946)
AAT-1454 21 nt Diana: 5'-GUUCAACAAACCCUUUGUCUU-3' (SEQ ID NO: 947)
AAT-1455 21 nt Diana: 5'-UUCAACAAACCCUUUGUCUUC-3' (SEQ ID NO: 948)
AAT-1456 21 nt Diana: 5'-UCAACAAACCCUUUGUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 949)
AAT-1457 21 nt Diana: 5'-CAACAAACCCUUUGUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 950)
AAT-1458 21 nt Diana: 5'-AACAAACCCUUUGUCUUCUUA-3' (SEQ ID NO: 951)
AAT-1459 21 nt Diana: 5'-ACAAACCCUUUGUCUUCUUA-3' (SEQ ID NO: 952)
AAT-1460 21 nt Diana: 5'-CAAACCCUUUGUCUUCUUAU-3' (SEQ ID NO: 953)
AAT-1489 21 nt Diana: 5'-AAAAUACCAAGUCUCCCCUCU-3' (SEQ ID NO: 954)
AAT-1490 21 nt Diana: 5'-AAAUACCAAGUCUCCCCUCUU-3' (SEQ ID NO: 955)
AAT-1491 21 nt Diana: 5'-AAUACCAAGUCUCCCCUCUUC-3' (SEQ ID NO: 956)
AAT-1492 21 nt Diana: 5'-AUACCAAGUCUCCCCUCUUCA-3' (SEQ ID NO: 957)
AAT-1493 21 nt Diana: 5'-UACCAAGUCUCCCCUCUUCAU-3' (SEQ ID NO: 958)
AAT-1494 21 nt Diana: 5'-ACCAAGUCUCCCCUCUUCAUG-3' (SEQ ID NO: 959)
AAT-1495 21 nt Diana: 5'-CCAAGUCUCCCCUCUUCAUGG-3' (SEQ ID NO: 960)
AAT-1496 21 nt Diana: 5'-CAAGUCUCCCCUCUUCAUGGG-3' (SEQ ID NO: 961)
AAT-1497 21 nt Diana: 5'-AAGUCUCCCCUCUUCAUGGGA-3' (SEQ ID NO: 962)
AAT-1499 21 nt Diana: 5'-GUCUCCCCUCUUCAUGGGAAA-3' (SEQ ID NO: 963)
AAT-1501 21 nt Diana: 5'-CUCCCCUCUUCAUGGGAAAAG-3' (SEQ ID NO: 964)
AAT-1502 21 nt Diana: 5'-UCCCCUCUUCAUGGGAAAAGU-3' (SEQ ID NO: 965)
AAT-1503 21 nt Diana: 5'-CCCCUCUUCAUGGGAAAAGUG-3' (SEQ ID NO: 966)
AAT-1504 21 nt Diana: 5'-CCCUCUUCAUGGGAAAAGUGG-3' (SEQ ID NO: 967)
AAT-1505 21 nt Diana: 5'-CCUCUUCAUGGGAAAAGUGGU-3' (SEQ ID NO: 968)

AAT-1506 21 nt Diana: 5'-CUCUUCAUGGGAAAAGUGGUG-3' (SEQ ID NO: 969)
AAT-1507 21 nt Diana: 5'-UCUUCAUGGGAAAAGUGGUGA-3' (SEQ ID NO: 970)
AAT-1508 21 nt Diana: 5'-CUUCAUGGGAAAAGUGGUGAA-3' (SEQ ID NO: 971)
AAT-1509 21 nt Diana: 5'-UUCAUGGGAAAAGUGGUGAAU-3' (SEQ ID NO: 972)
AAT-1510 21 nt Diana: 5'-UCAUGGGAAAAGUGGUGAAUC-3' (SEQ ID NO: 973)
AAT-1511 21 nt Diana: 5'-CAUGGGAAAAGUGGUGAAUCC-3' (SEQ ID NO: 974)
AAT-1512 21 nt Diana: 5'-AUGGGAAAAGUGGUGAAUCCC-3' (SEQ ID NO: 975)
AAT-1513 21 nt Diana: 5'-UGGGAAAAGUGGUGAAUCCCA-3' (SEQ ID NO: 976)
AAT-1514 21 nt Diana: 5'-GGGAAAAGUGGUGAAUCCCAC-3' (SEQ ID NO: 977)
AAT-1515 21 nt Diana: 5'-GGAAAAGUGGUGAAUCCCACC-3' (SEQ ID NO: 978)
AAT-1516 21 nt Diana: 5'-GAAAAGUGGUGAAUCCCACCC-3' (SEQ ID NO: 979)
AAT-1517 21 nt Diana: 5'-AAAAGUGGUGAAUCCCACCCA-3' (SEQ ID NO: 980)
AAT-2872 21 nt Diana: 5'-UUCGAUAGUUCAAAAUGGUGA-3' (SEQ ID NO: 981)
AAT-2880 21 nt Diana: 5'-UUCAAAAUGGUGAAAUUAGCA-3' (SEQ ID NO: 982)
AAT-3167 21 nt Diana: 5'-AGUUGGUAUGAUGUUCAGUU-3' (SEQ ID NO: 983)
AAT-3169 21 nt Diana: 5'-UUGGUAUGAUGUUCAGUUAG-3' (SEQ ID NO: 984)
AAT-3170 21 nt Diana: 5'-UGGUAUGAUGUUCAGUUAGA-3' (SEQ ID NO: 985)
AAT-3172 21 nt Diana: 5'-GUAUGAUGUUCAGUUAGAU-3' (SEQ ID NO: 986)
AAT-3175 21 nt Diana: 5'-UGAUGUUCAGUUAGUAACA-3' (SEQ ID NO: 987)
AAT-3180 21 nt Diana: 5'-UUCAAGUUAGUAACAAAAUG-3' (SEQ ID NO: 988)
AAT-3181 21 nt Diana: 5'-UCAAGUUAGUAACAAAAUGU-3' (SEQ ID NO: 989)
AAT-3182 21 nt Diana: 5'-CAAGUUAGUAACAAAAUGUU-3' (SEQ ID NO: 990)

Tabla 5: ARNicD "romos/romos" anti- α -1 antitripsina humanos seleccionados

5'-UACAUCCCAUGAUCAGGAUCACCC-3' (SEQ ID NO: 991)
3'-AUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAGUGGG-5' (SEQ ID NO: 199)
AAT-395 Diana: 5'-TACATCCCACCATGATCAGGATCACCC-3' (SEQ ID NO: 397)

5'-GCCAGCUGGCACACCAGUCCAACAGCA-3' (SEQ ID NO: 992)
3'-CGGUCCGACCGUGUGGUCAGGUUGUCGU-5' (SEQ ID NO: 200)
AAT-475 Diana: 5'-GCCAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCA-3' (SEQ ID NO: 398)

5'-CAGCUGGCACACCAGUCCAACAGCACC-3' (SEQ ID NO: 993)
3'-GUCCGACCGUGUGGUCAGGUUGUCGUGG-5' (SEQ ID NO: 201)
AAT-477 Diana: 5'-CAGCTGGCACACCAGTCCAACAGCACC-3' (SEQ ID NO: 399)

5'-CUGGCACACCAGUCCAACAGCACCAU-3' (SEQ ID NO: 994)
3'-GACCGUGUGGUCAGGUUGUCGUGGUUA-5' (SEQ ID NO: 202)
AAT-480 Diana: 5'-CTGGCACACCAGTCCAACAGCACCAAT-3' (SEQ ID NO: 400)

5'-UGGCACACCAGUCCAACAGCACCAUA-3' (SEQ ID NO: 995)

ES 2 905 257 T3

3'-ACCGUGUGGUCAGGUUGUCGUGGUUUAU-5' (SEQ ID NO: 203)
AAT-481 Diana: 5'-TGGCACACCAGTCCAACAGCACCAATA-3' (SEQ ID NO: 401)

5'-GGCACACCAGUCCAACAGCACCAAUUAU-3' (SEQ ID NO: 996)
3'-CCGUGUGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUA-5' (SEQ ID NO: 204)
AAT-482 Diana: 5'-GGCACACCAGTCCAACAGCACCAATAT-3' (SEQ ID NO: 402)

5'-GCACACCAGUCCAACAGCACCAUAUC-3' (SEQ ID NO: 997)
3'-CGUGUGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAG-5' (SEQ ID NO: 205)
AAT-483 Diana: 5'-GCACACCAGTCCAACAGCACCAATATC-3' (SEQ ID NO: 403)

5'-CACACCAGUCCAACAGCACCAUAUCU-3' (SEQ ID NO: 998)
3'-GUGUGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGA-5' (SEQ ID NO: 206)
AAT-484 Diana: 5'-CACACCAGTCCAACAGCACCAATATCT-3' (SEQ ID NO: 404)

5'-CACCAUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAG-3' (SEQ ID NO: 999)
3'-GUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUC-5' (SEQ ID NO: 207)
AAT-500 Diana: 5'-CACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAG-3' (SEQ ID NO: 405)

5'-ACCAUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGC-3' (SEQ ID NO: 1000)
3'-UGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCG-5' (SEQ ID NO: 208)
AAT-501 Diana: 5'-ACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGC-3' (SEQ ID NO: 406)

5'-CCAUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCA-3' (SEQ ID NO: 1001)
3'-GGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGU-5' (SEQ ID NO: 209)
AAT-502 Diana: 5'-CCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCA-3' (SEQ ID NO: 407)

5'-CAUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAU-3' (SEQ ID NO: 1002)
3'-GUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUA-5' (SEQ ID NO: 210)
AAT-503 Diana: 5'-CAATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCAT-3' (SEQ ID NO: 408)

5'-AAUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUC-3' (SEQ ID NO: 1003)
3'-UUAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAG-5' (SEQ ID NO: 211)
AAT-504 Diana: 5'-AATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATC-3' (SEQ ID NO: 409)

5'-AUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCG-3' (SEQ ID NO: 1004)
3'-UAUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGC-5' (SEQ ID NO: 212)
AAT-505 Diana: 5'-ATATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCG-3' (SEQ ID NO: 410)

5'-UAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGC-3' (SEQ ID NO: 1005)
3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCG-5' (SEQ ID NO: 213)

AAT-506 Diana: 5'-TATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGC-3' (SEQ ID NO: 411)

5'-AUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCU-3' (SEQ ID NO: 1006)

3'-UAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCGA-5' (SEQ ID NO: 214)

AAT-507 Diana: 5'-ATCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCT-3' (SEQ ID NO: 412)

5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCUA-3' (SEQ ID NO: 1007)

3'-AGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCGAU-5' (SEQ ID NO: 215)

AAT-508 Diana: 5'-TCTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTA-3' (SEQ ID NO: 413)

5'-CUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCUAC-3' (SEQ ID NO: 1008)

3'-GAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCGAUG-5' (SEQ ID NO: 216)

AAT-509 Diana: 5'-CTTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTAC-3' (SEQ ID NO: 414)

5'-UUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCUACA-3' (SEQ ID NO: 1009)

3'-AAGAAGAGGGGUCACUCGUAGCGAUGU-5' (SEQ ID NO: 217)

AAT-510 Diana: 5'-TTCTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACA-3' (SEQ ID NO: 415)

5'-CUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCUACAGC-3' (SEQ ID NO: 1010)

3'-GAAGAGGGGUCACUCGUAGCGAUGUCG-5' (SEQ ID NO: 218)

AAT-512 Diana: 5'-CTTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGC-3' (SEQ ID NO: 416)

5'-UUCUCCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCC-3' (SEQ ID NO: 1011)

3'-AAGAGGGGUCACUCGUAGCGAUGUCGG-5' (SEQ ID NO: 219)

AAT-513 Diana: 5'-TTCTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCC-3' (SEQ ID NO: 417)

5'-CUCCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUU-3' (SEQ ID NO: 1012)

3'-GAGGGGUCACUCGUAGCGAUGUCGGAA-5' (SEQ ID NO: 220)

AAT-515 Diana: 5'-CTCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTT-3' (SEQ ID NO: 418)

5'-CUACAGCCUUUGCAAUGCUCUCCUGG-3' (SEQ ID NO: 1013)

3'-GAUGUCGGAAACGUUACGAGAGGGACC-5' (SEQ ID NO: 221)

AAT-532 Diana: 5'-CTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGG-3' (SEQ ID NO: 419)

5'-UUUGCAAUGCUCUCCUGGGGACCAAG-3' (SEQ ID NO: 1014)

3'-AAACGUUACGAGAGGGACCCUGGUUC-5' (SEQ ID NO: 222)

AAT-540 Diana: 5'-TTTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAG-3' (SEQ ID NO: 420)

5'-UGAAAUCCUGGAGGGGCCUGAAUUUCAA-3' (SEQ ID NO: 1015)

3'-ACUUUAGGACCUCCCGGACUAAAAGUU-5' (SEQ ID NO: 223)

AAT-581 Diana: 5'-TGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAA-3' (SEQ ID NO: 421)

5'-GAAAUCCUGGAGGGCCUGAAUUUCAAC-3' (SEQ ID NO: 1016)
 3'-CUUUAGGACCUCCCGGACUUAAGUUG-5' (SEQ ID NO: 224)
 AAT-582 Diana: 5'-GAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAAC-3' (SEQ ID NO: 422)

5'-AAAUCCUGGAGGGCCUGAAUUUCAACC-3' (SEQ ID NO: 1017)
 3'-UUUAGGACCUCCCGGACUUAAGUUGG-5' (SEQ ID NO: 225)
 AAT-583 Diana: 5'-AAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACC-3' (SEQ ID NO: 423)

5'-AUCCUGGAGGGCCUGAAUUUCAACCUC-3' (SEQ ID NO: 1018)
 3'-UAGGACCUCCCGGACUUAAGUUGGAG-5' (SEQ ID NO: 226)
 AAT-585 Diana: 5'-ATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTC-3' (SEQ ID NO: 424)

5'-UCCUGGAGGGCCUGAAUUUCAACCUCA-3' (SEQ ID NO: 1019)
 3'-AGGACCUCCCGGACUUAAGUUGGAGU-5' (SEQ ID NO: 227)
 AAT-586 Diana: 5'-TCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCA-3' (SEQ ID NO: 425)

5'-CCUGGAGGGCCUGAAUUUCAACCUCAC-3' (SEQ ID NO: 1020)
 3'-GGACCUCCCGGACUUAAGUUGGAGUG-5' (SEQ ID NO: 228)
 AAT-587 Diana: 5'-CCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCTCAC-3' (SEQ ID NO: 426)

5'-UCCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCUCC-3' (SEQ ID NO: 1021)
 3'-AGGUACUCCGAAGGUCCUUGAGGAGG-5' (SEQ ID NO: 229)
 AAT-634 Diana: 5'-TCCATGAAGGCTTCCAGGAACCTCCTCC-3' (SEQ ID NO: 427)

5'-AUGAAGGCUUCCAGGAACUCCUCCGUA-3' (SEQ ID NO: 1022)
 3'-UACUCCGAAGGUCCUUGAGGAGGCAU-5' (SEQ ID NO: 230)
 AAT-637 Diana: 5'-ATGAAGGCTTCCAGGAACCTCCTCCGTA-3' (SEQ ID NO: 428)

5'-UGAAGGCUUCCAGGAACUCCUCCGUAC-3' (SEQ ID NO: 1023)
 3'-ACUCCGAAGGUCCUUGAGGAGGCAUG-5' (SEQ ID NO: 231)
 AAT-638 Diana: 5'-TGAAGGCTTCCAGGAACCTCCTCCGTAC-3' (SEQ ID NO: 429)

5'-CCAGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGAC-3' (SEQ ID NO: 1024)
 3'-GGUCGGUCUGUCGGUCGAGGUCGACUG-5' (SEQ ID NO: 232)
 AAT-671 Diana: 5'-CCAGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGAC-3' (SEQ ID NO: 430)

5'-AGCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCA-3' (SEQ ID NO: 1025)
 3'-UCGGUCUGUCGGUCGAGGUCGACUGGU-5' (SEQ ID NO: 233)
 AAT-673 Diana: 5'-AGCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCA-3' (SEQ ID NO: 431)

ES 2 905 257 T3

5'-CCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACC-3' (SEQ ID NO: 1026)
3'-GGUCUGUCGGUCGAGGUCGACUGGUGG-5' (SEQ ID NO: 234)
AAT-675 Diana: 5'-CCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACC-3' (SEQ ID NO: 432)

5'-CAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCACCG-3' (SEQ ID NO: 1027)
3'-GUCUGUCGGUCGAGGUCGACUGGUGGC-5' (SEQ ID NO: 235)
AAT-676 Diana: 5'-CAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCACCG-3' (SEQ ID NO: 433)

5'-GCUAGUGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGU-3' (SEQ ID NO: 1028)
3'-CGAUCACCUAUUCAAAAACCUCCUACA-5' (SEQ ID NO: 236)
AAT-734 Diana: 5'-GCTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGT-3' (SEQ ID NO: 434)

5'-CUAGUGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUU-3' (SEQ ID NO: 1029)
3'-GAUCACCUAUUCAAAAACCUCCUACAA-5' (SEQ ID NO: 237)
AAT-735 Diana: 5'-CTAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTT-3' (SEQ ID NO: 435)

5'-UAGUGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUA-3' (SEQ ID NO: 1030)
3'-AUCACCUAUUCAAAAACCUCCUACAAU-5' (SEQ ID NO: 238)
AAT-736 Diana: 5'-TAGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTTA-3' (SEQ ID NO: 436)

5'-AGUGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUA-3' (SEQ ID NO: 1031)
3'-UCACCUAUUCAAAAACCUCCUACAAU-5' (SEQ ID NO: 239)
AAT-737 Diana: 5'-AGTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTAA-3' (SEQ ID NO: 437)

5'-GUGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUA-3' (SEQ ID NO: 1032)
3'-CACCUAUUCAAAAACCUCCUACAAUU-5' (SEQ ID NO: 240)
AAT-738 Diana: 5'-GTGGATAAGTTTTTGGAGGATGTAAA-3' (SEQ ID NO: 438)

5'-UGGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUA-3' (SEQ ID NO: 1033)
3'-ACCUAUUCAAAAACCUCCUACAAUUU-5' (SEQ ID NO: 241)
AAT-739 Diana: 5'-TGGATAAGTTTTTGGAGGATGTAAAA-3' (SEQ ID NO: 439)

5'-GGAUAAGUUUUUGGAGGAUGUUA-3' (SEQ ID NO: 1034)
3'-CCUAUUCAAAAACCUCCUACAAUUUU-5' (SEQ ID NO: 242)
AAT-740 Diana: 5'-GGATAAGTTTTTGGAGGATGTAAAA-3' (SEQ ID NO: 440)

5'-GUUGUACCACUCAGAAGCCUUCACUGU-3' (SEQ ID NO: 1035)
3'-CAACAUGGUGAGUCUUCGGAAGUGACA-5' (SEQ ID NO: 243)
AAT-767 Diana: 5'-GTTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGT-3' (SEQ ID NO: 441)

5'-UUGUACCACUCAGAAGCCUUCACUGUC-3' (SEQ ID NO: 1036)

ES 2 905 257 T3

3'-AACAUUGGUGAGUCUUCGGAAGUGACAG-5' (SEQ ID NO: 244)

AAT-768 Diana: 5'-TTGTACCACTCAGAAGCCTTCACTGTC-3' (SEQ ID NO: 442)

5'-GUACUCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGG-3' (SEQ ID NO: 1037)

3'-CAUGAGUUCCCUUUUAACACCUAAACC-5' (SEQ ID NO: 245)

AAT-850 Diana: 5'-GTACTCAAGGGAAAATTGTGGATTG-3' (SEQ ID NO: 443)

5'-UACUCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGU-3' (SEQ ID NO: 1038)

3'-AUGAGUUCCCUUUUAACACCUAAACCA-5' (SEQ ID NO: 246)

AAT-851 Diana: 5'-TACTCAAGGGAAAATTGTGGATTG-3' (SEQ ID NO: 444)

5'-ACUCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUC-3' (SEQ ID NO: 1039)

3'-UGAGUUCCCUUUUAACACCUAAACCAG-5' (SEQ ID NO: 247)

AAT-852 Diana: 5'-ACTCAAGGGAAAATTGTGGATTGGTC-3' (SEQ ID NO: 445)

5'-CUCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCA-3' (SEQ ID NO: 1040)

3'-GAGUUCCCUUUUAACACCUAAACCAGU-5' (SEQ ID NO: 248)

AAT-853 Diana: 5'-CTCAAGGGAAAATTGTGGATTGGTCA-3' (SEQ ID NO: 446)

5'-UCAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAA-3' (SEQ ID NO: 1041)

3'-AGUUCCCUUUUAACACCUAAACCAGUU-5' (SEQ ID NO: 249)

AAT-854 Diana: 5'-TCAAGGGAAAATTGTGGATTGGTCAA-3' (SEQ ID NO: 447)

5'-CAAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAG-3' (SEQ ID NO: 1042)

3'-GUUCCCUUUUAACACCUAAACCAGUUC-5' (SEQ ID NO: 250)

AAT-855 Diana: 5'-CAAGGGAAAATTGTGGATTGGTCAAG-3' (SEQ ID NO: 448)

5'-AAGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGG-3' (SEQ ID NO: 1043)

3'-UUCCCUUUUAACACCUAAACCAGUUCC-5' (SEQ ID NO: 251)

AAT-856 Diana: 5'-AAGGGAAAATTGTGGATTGGTCAAGG-3' (SEQ ID NO: 449)

5'-AGGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGA-3' (SEQ ID NO: 1044)

3'-UCCCUUUUAACACCUAAACCAGUCCU-5' (SEQ ID NO: 252)

AAT-857 Diana: 5'-AGGGAAAATTGTGGATTGGTCAAGGA-3' (SEQ ID NO: 450)

5'-GGGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAG-3' (SEQ ID NO: 1045)

3'-CCCUUUUAACACCUAAACCAGUCCUC-5' (SEQ ID NO: 253)

AAT-858 Diana: 5'-GGGAAAATTGTGGATTGGTCAAGGAG-3' (SEQ ID NO: 451)

5'-GGAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGC-3' (SEQ ID NO: 1046)

3'-CCUUUUUAACACCUAAACCAGUCCUCG-5' (SEQ ID NO: 254)

ES 2 905 257 T3

AAT-859 Diana: 5'-GGAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGC-3' (SEQ ID NO: 452)

5'-GAAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCU-3' (SEQ ID NO: 1047)

3'-CUUUUAAACACCUAAACCAGUUCCUCGA-5' (SEQ ID NO: 255)

AAT-860 Diana: 5'-GAAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCT-3' (SEQ ID NO: 453)

5'-AAAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUU-3' (SEQ ID NO: 1048)

3'-UUUUAAACACCUAAACCAGUUCCUCGAA-5' (SEQ ID NO: 256)

AAT-861 Diana: 5'-AAAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTT-3' (SEQ ID NO: 454)

5'-AAAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUG-3' (SEQ ID NO: 1049)

3'-UUUAAACACCUAAACCAGUUCCUCGAAC-5' (SEQ ID NO: 257)

AAT-862 Diana: 5'-AAATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTG-3' (SEQ ID NO: 455)

5'-AAUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGA-3' (SEQ ID NO: 1050)

3'-UUAACACCUAAACCAGUUCCUCGAACU-5' (SEQ ID NO: 258)

AAT-863 Diana: 5'-AATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGA-3' (SEQ ID NO: 456)

5'-AUUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGAC-3' (SEQ ID NO: 1051)

3'-UAACACCUAAACCAGUUCCUCGAACUG-5' (SEQ ID NO: 259)

AAT-864 Diana: 5'-ATTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGAC-3' (SEQ ID NO: 457)

5'-UUGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGACA-3' (SEQ ID NO: 1052)

3'-AACACCUAAACCAGUUCCUCGAACUGU-5' (SEQ ID NO: 260)

AAT-865 Diana: 5'-TTGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACA-3' (SEQ ID NO: 458)

5'-UGUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGACAG-3' (SEQ ID NO: 1053)

3'-ACACCUAAACCAGUUCCUCGAACUGUC-5' (SEQ ID NO: 261)

AAT-866 Diana: 5'-TGTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAG-3' (SEQ ID NO: 459)

5'-GUGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGACAGA-3' (SEQ ID NO: 1054)

3'-CACCUGAAACCAGUUCCUCGAACUGUCU-5' (SEQ ID NO: 262)

AAT-867 Diana: 5'-GTGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGA-3' (SEQ ID NO: 460)

5'-UGGAUUUGGUCAAGGAGCUUGACAGAG-3' (SEQ ID NO: 1055)

3'-ACCUGAAACCAGUUCCUCGAACUGUCUC-5' (SEQ ID NO: 263)

AAT-868 Diana: 5'-TGGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAG-3' (SEQ ID NO: 461)

5'-GGAUUUGGUCAAGGAGCUUGACAGAGA-3' (SEQ ID NO: 1056)

3'-CCUGAAACCAGUUCCUCGAACUGUCUCU-5' (SEQ ID NO: 264)

AAT-869 Diana: 5'-GGATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGA-3' (SEQ ID NO: 462)

5'-GAUUUGGUCAAGGAGCUUGACAGAGAC-3' (SEQ ID NO: 1057)
3'-CUAAACCAGUCCUCGAACUGUCUCUG-5' (SEQ ID NO: 265)
AAT-870 Diana: 5'-GATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGAC-3' (SEQ ID NO: 463)

5'-AUUUGGUCAAGGAGCUUGACAGAGACA-3' (SEQ ID NO: 1058)
3'-UAAACCAGUCCUCGAACUGUCUCUGU-5' (SEQ ID NO: 266)
AAT-871 Diana: 5'-ATTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACA-3' (SEQ ID NO: 464)

5'-UUUUGGUCAAGGAGCUUGACAGAGACAC-3' (SEQ ID NO: 1059)
3'-AAACCAGUCCUCGAACUGUCUCUGUG-5' (SEQ ID NO: 267)
AAT-872 Diana: 5'-TTTGGTCAAGGAGCTTGACAGAGACAC-3' (SEQ ID NO: 465)

5'-CACAGUUUUUGCUCUGGUGAAUUACAU-3' (SEQ ID NO: 1060)
3'-GUGUCAAAAACGAGACCACUUAUGUA-5' (SEQ ID NO: 268)
AAT-896 Diana: 5'-CACAGTTTTTGTCTCTGGTGAATTACAT-3' (SEQ ID NO: 466)

5'-ACAGUUUUUGCUCUGGUGAAUUACAUC-3' (SEQ ID NO: 1061)
3'-UGUCAAAAACGAGACCACUUAUGUAG-5' (SEQ ID NO: 269)
AAT-897 Diana: 5'-ACAGTTTTTGTCTCTGGTGAATTACATC-3' (SEQ ID NO: 467)

5'-CAGUUUUUGCUCUGGUGAAUUACAUCU-3' (SEQ ID NO: 1062)
3'-GUCAAAAACGAGACCACUUAUGUAGA-5' (SEQ ID NO: 270)
AAT-898 Diana: 5'-CAGTTTTTGTCTCTGGTGAATTACATCT-3' (SEQ ID NO: 468)

5'-AGUUUUUGCUCUGGUGAAUUACAUCUU-3' (SEQ ID NO: 1063)
3'-UCAAAAACGAGACCACUUAUGUAGAA-5' (SEQ ID NO: 271)
AAT-899 Diana: 5'-AGTTTTTGTCTCTGGTGAATTACATCTT-3' (SEQ ID NO: 469)

5'-UUAAAGGCAAAUGGGAGAGACCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 1064)
3'-AAUUUCCGUUUACCCUCUCUGGGAAC-5' (SEQ ID NO: 272)
AAT-928 Diana: 5'-TTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTG-3' (SEQ ID NO: 470)

5'-UAAAGGCAAAUGGGAGAGACCCUUUGA-3' (SEQ ID NO: 1065)
3'-AUUUCGCUUUACCCUCUCUGGGAACU-5' (SEQ ID NO: 273)
AAT-929 Diana: 5'-TAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGA-3' (SEQ ID NO: 471)

5'-AAAGGCAAAUGGGAGAGACCCUUUGAA-3' (SEQ ID NO: 1066)
3'-UUUCCGUUUACCCUCUCUGGGAACUU-5' (SEQ ID NO: 274)
AAT-930 Diana: 5'-AAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAA-3' (SEQ ID NO: 472)

ES 2 905 257 T3

5'-AAGGCAAAUGGGAGAGACCCUUUGAAG-3' (SEQ ID NO: 1067)
3'-UUCGCUUUUACCCUCUCUGGGAAACUUC-5' (SEQ ID NO: 275)
AAT-931 Diana: 5'-AAGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAG-3' (SEQ ID NO: 473)

5'-CGAGGAAGAGGACUCCACGUGGACCA-3' (SEQ ID NO: 1068)
3'-GCUCCUUCUCCUGAAGGUGCACCUGGU-5' (SEQ ID NO: 276)
AAT-968 Diana: 5'-CGAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCA-3' (SEQ ID NO: 474)

5'-GAGGAAGAGGACUCCACGUGGACCAG-3' (SEQ ID NO: 1069)
3'-CUCCUUCUCCUGAAGGUGCACCUGGUC-5' (SEQ ID NO: 277)
AAT-969 Diana: 5'-GAGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAG-3' (SEQ ID NO: 475)

5'-AGGAAGAGGACUCCACGUGGACCAGG-3' (SEQ ID NO: 1070)
3'-UCCUUCUCCUGAAGGUGCACCUGGUCC-5' (SEQ ID NO: 278)
AAT-970 Diana: 5'-AGGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGG-3' (SEQ ID NO: 476)

5'-GGAAGAGGACUCCACGUGGACCAGGU-3' (SEQ ID NO: 1071)
3'-CCUUCUCCUGAAGGUGCACCUGGUCCA-5' (SEQ ID NO: 279)
AAT-971 Diana: 5'-GGAAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGT-3' (SEQ ID NO: 477)

5'-AAGAGGACUCCACGUGGACCAGGUGA-3' (SEQ ID NO: 1072)
3'-UUCUCCUGAAGGUGCACCUGGUCCACU-5' (SEQ ID NO: 280)
AAT-973 Diana: 5'-AAGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGA-3' (SEQ ID NO: 478)

5'-AGAGGACUCCACGUGGACCAGGUGAC-3' (SEQ ID NO: 1073)
3'-UCUCCUGAAGGUGCACCUGGUCCACUG-5' (SEQ ID NO: 281)
AAT-974 Diana: 5'-AGAGGACTTCCACGTGGACCAGGTGAC-3' (SEQ ID NO: 479)

5'-AGGACUCCACGUGGACCAGGUGACCA-3' (SEQ ID NO: 1074)
3'-UCCUGAAGGUGCACCUGGUCCACUGGU-5' (SEQ ID NO: 282)
AAT-976 Diana: 5'-AGGACTTCCACGTGGACCAGGTGACCA-3' (SEQ ID NO: 480)

5'-GCGUUUAGGCAUGUUUAACAUCCAGCA-3' (SEQ ID NO: 1075)
3'-CGCAAUCCGUACAAUUGUAGGUCGU-5' (SEQ ID NO: 283)
AAT-1025 Diana: 5'-GCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCA-3' (SEQ ID NO: 481)

5'-CGUUUAGGCAUGUUUAACAUCCAGCAC-3' (SEQ ID NO: 1076)
3'-GCAAUCCGUACAAUUGUAGGUCGUG-5' (SEQ ID NO: 284)
AAT-1026 Diana: 5'-CGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGCAC-3' (SEQ ID NO: 482)

5'-AAGCUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUG-3' (SEQ ID NO: 1077)

ES 2 905 257 T3

3'-UUCGACAGGUCGACCCACGACGACUAC-5' (SEQ ID NO: 285)
AAT-1059 Diana: 5'-AAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATG-3' (SEQ ID NO: 483)

5'-AGCUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGA-3' (SEQ ID NO: 1078)
3'-UCGACAGGUCGACCCACGACGACUACU-5' (SEQ ID NO: 286)
AAT-1060 Diana: 5'-AGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGA-3' (SEQ ID NO: 484)

5'-GGCAAUGCCACCGCCAUCUUCUCCUG-3' (SEQ ID NO: 1079)
3'-CCGUUACGGUGGCGGUAGAAGAAGGAC-5' (SEQ ID NO: 287)
AAT-1095 Diana: 5'-GGCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTG-3' (SEQ ID NO: 485)

5'-GCAAUGCCACCGCCAUCUUCUCCUGC-3' (SEQ ID NO: 1080)
3'-CGUUAACGGUGGCGGUAGAAGAAGGACG-5' (SEQ ID NO: 288)
AAT-1096 Diana: 5'-GCAATGCCACCGCCATCTTCTTCCTGC-3' (SEQ ID NO: 486)

5'-UGCCACCGCCAUCUUCUCCUGCCUGA-3' (SEQ ID NO: 1081)
3'-ACGGUGGCGGUAGAAGAAGGACGGACU-5' (SEQ ID NO: 289)
AAT-1100 Diana: 5'-TGCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGA-3' (SEQ ID NO: 487)

5'-GCCACCGCCAUCUUCUCCUGCCUGAU-3' (SEQ ID NO: 1082)
3'-CGGUGGCGGUAGAAGAAGGACGGACUA-5' (SEQ ID NO: 290)
AAT-1101 Diana: 5'-GCCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGAT-3' (SEQ ID NO: 488)

5'-CCACCGCCAUCUUCUCCUGCCUGAUG-3' (SEQ ID NO: 1083)
3'-GGUGGCGGUAGAAGAAGGACGGACUAC-5' (SEQ ID NO: 291)
AAT-1102 Diana: 5'-CCACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATG-3' (SEQ ID NO: 489)

5'-CACCGCCAUCUUCUCCUGCCUGAUGA-3' (SEQ ID NO: 1084)
3'-GUGGCGGUAGAAGAAGGACGGACUACU-5' (SEQ ID NO: 292)
AAT-1103 Diana: 5'-CACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGA-3' (SEQ ID NO: 490)

5'-ACCGCCAUCUUCUCCUGCCUGAUGAG-3' (SEQ ID NO: 1085)
3'-UGGCGGUAGAAGAAGGACGGACUACUC-5' (SEQ ID NO: 293)
AAT-1104 Diana: 5'-ACCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAG-3' (SEQ ID NO: 491)

5'-CCGCCAUCUUCUCCUGCCUGAUGAGG-3' (SEQ ID NO: 1086)
3'-GGCGGUAGAAGAAGGACGGACUACUCC-5' (SEQ ID NO: 294)
AAT-1105 Diana: 5'-CCGCCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGG-3' (SEQ ID NO: 492)

5'-CCAUCUUCUCCUGCCUGAUGAGGGGA-3' (SEQ ID NO: 1087)
3'-GGUAGAAGAAGGACGGACUACUCCCU-5' (SEQ ID NO: 295)

AAT-1108 Diana: 5'-CCATCTTCTTCCTGCCTGATGAGGGGA-3' (SEQ ID NO: 493)

5'-UUCUCCUGCCUGAUGAGGGGAAACUA-3' (SEQ ID NO: 1088)

3'-AAGAAGGACGGACUACUCCCCUUUGAU-5' (SEQ ID NO: 296)

AAT-1113 Diana: 5'-TTCTTCCTGCCTGATGAGGGGAAACTA-3' (SEQ ID NO: 494)

5'-UCUCCUGCCUGAUGAGGGGAAACUAC-3' (SEQ ID NO: 1089)

3'-AGAAGGACGGACUACUCCCCUUUGAUG-5' (SEQ ID NO: 297)

AAT-1114 Diana: 5'-TCTTCCTGCCTGATGAGGGGAACTAC-3' (SEQ ID NO: 495)

5'-CUUCCUGCCUGAUGAGGGGAAACUACA-3' (SEQ ID NO: 1090)

3'-GAAGGACGGACUACUCCCCUUUGAUGU-5' (SEQ ID NO: 298)

AAT-1115 Diana: 5'-CTTCCTGCCTGATGAGGGGAACTACA-3' (SEQ ID NO: 496)

5'-UUCUGCCUGAUGAGGGGAAACUACAG-3' (SEQ ID NO: 1091)

3'-AAGGACGGACUACUCCCCUUUGAUGUC-5' (SEQ ID NO: 299)

AAT-1116 Diana: 5'-TTCCTGCCTGATGAGGGGAACTACAG-3' (SEQ ID NO: 497)

5'-UCCUGCCUGAUGAGGGGAAACUACAGC-3' (SEQ ID NO: 1092)

3'-AGGACGGACUACUCCCCUUUGAUGUCG-5' (SEQ ID NO: 300)

AAT-1117 Diana: 5'-TCCTGCCTGATGAGGGGAACTACAGC-3' (SEQ ID NO: 498)

5'-CCUGCCUGAUGAGGGGAAACUACAGCA-3' (SEQ ID NO: 1093)

3'-GGACGGACUACUCCCCUUUGAUGUCGU-5' (SEQ ID NO: 301)

AAT-1118 Diana: 5'-CCTGCCTGATGAGGGGAACTACAGCA-3' (SEQ ID NO: 499)

5'-ACAGCACCGGAAAAUGAACUCACCCA-3' (SEQ ID NO: 1094)

3'-UGUCGUGGACCUUUUACUUGAGUGGGU-5' (SEQ ID NO: 302)

AAT-1139 Diana: 5'-ACAGCACCTGGAAAATGAACTACCCA-3' (SEQ ID NO: 500)

5'-CAGCACCGGAAAAUGAACUCACCCAC-3' (SEQ ID NO: 1095)

3'-GUCGUGGACCUUUUACUUGAGUGGGUG-5' (SEQ ID NO: 303)

AAT-1140 Diana: 5'-CAGCACCTGGAAAATGAACTACCCAC-3' (SEQ ID NO: 501)

5'-AGCACCGGAAAAUGAACUCACCCACG-3' (SEQ ID NO: 1096)

3'-UCGUGGACCUUUUACUUGAGUGGGUGC-5' (SEQ ID NO: 304)

AAT-1141 Diana: 5'-AGCACCTGGAAAATGAACTACCCACG-3' (SEQ ID NO: 502)

5'-GCACCUGGAAAAUGAACUCACCCACGA-3' (SEQ ID NO: 1097)

3'-CGUGGACCUUUUACUUGAGUGGGUGCU-5' (SEQ ID NO: 305)

AAT-1142 Diana: 5'-GCACCTGGAAAATGAACTACCCACGA-3' (SEQ ID NO: 503)

5'-CACCUGGAAAAUGAACUCACCCACGAU-3' (SEQ ID NO: 1098)
3'-GUGGACCUUUUACUUGAGUGGGUGCUA-5' (SEQ ID NO: 306)
AAT-1143 Diana: 5'-CACCTGGAAAATGAACTCACCCACGAT-3' (SEQ ID NO: 504)

5'-CGAUAUCAUCACCAAGUCCUGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 1099)
3'-GCUAUAGUAGUGGUUCAAGGACCUUUU-5' (SEQ ID NO: 307)
AAT-1166 Diana: 5'-CGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 505)

5'-GAUAUCAUCACCAAGUCCUGGAAAAU-3' (SEQ ID NO: 1100)
3'-CUAUAGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUA-5' (SEQ ID NO: 308)
AAT-1167 Diana: 5'-GATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAAT-3' (SEQ ID NO: 506)

5'-AUUAUCAUCACCAAGUCCUGGAAAAUG-3' (SEQ ID NO: 1101)
3'-UAUAGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUAC-5' (SEQ ID NO: 309)
AAT-1168 Diana: 5'-ATATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATG-3' (SEQ ID NO: 507)

5'-UAUCAUCACCAAGUCCUGGAAAAUGA-3' (SEQ ID NO: 1102)
3'-AUAGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUACU-5' (SEQ ID NO: 310)
AAT-1169 Diana: 5'-TATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGA-3' (SEQ ID NO: 508)

5'-AUCAUCACCAAGUCCUGGAAAAUGAA-3' (SEQ ID NO: 1103)
3'-UAGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUACUU-5' (SEQ ID NO: 311)
AAT-1170 Diana: 5'-ATCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAA-3' (SEQ ID NO: 509)

5'-UCAUCACCAAGUCCUGGAAAAUGAAG-3' (SEQ ID NO: 1104)
3'-AGUAGUGGUUCAAGGACCUUUUACUUC-5' (SEQ ID NO: 312)
AAT-1171 Diana: 5'-TCATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAG-3' (SEQ ID NO: 510)

5'-CAUCACCAAGUCCUGGAAAAUGAAGA-3' (SEQ ID NO: 1105)
3'-GUAGUGGUUCAAGGACCUUUUACUUCU-5' (SEQ ID NO: 313)
AAT-1172 Diana: 5'-CATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGA-3' (SEQ ID NO: 511)

5'-AUCACCAAGUCCUGGAAAAUGAAGAC-3' (SEQ ID NO: 1106)
3'-UAGUGGUUCAAGGACCUUUUACUUCUG-5' (SEQ ID NO: 314)
AAT-1173 Diana: 5'-ATCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGAC-3' (SEQ ID NO: 512)

5'-UCACCAAGUCCUGGAAAAUGAAGACA-3' (SEQ ID NO: 1107)
3'-AGUGGUUCAAGGACCUUUUACUUCUGU-5' (SEQ ID NO: 315)
AAT-1174 Diana: 5'-TCACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACA-3' (SEQ ID NO: 513)

ES 2 905 257 T3

5'-CACCAAGUCCUGGAAAAUGAAGACAG-3' (SEQ ID NO: 1108)

3'-GUGGUUCAAGGACCUUUUACUUCUGUC-5' (SEQ ID NO: 316)

AAT-1175 Diana: 5'-CACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAG-3' (SEQ ID NO: 514)

5'-UAAGGUCUUCAGCAAUGGGGCUGACCU-3' (SEQ ID NO: 1109)

3'-AUUCCAGAAGUCGUUACCCCGACUGGA-5' (SEQ ID NO: 317)

AAT-1286 Diana: 5'-TAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGACCT-3' (SEQ ID NO: 515)

5'-AGCAAUGGGGCUGACCUCUCCGGGGUC-3' (SEQ ID NO: 1110)

3'-UCGUUACCCCGACUGGAGAGGCCCCAG-5' (SEQ ID NO: 318)

AAT-1296 Diana: 5'-AGCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTC-3' (SEQ ID NO: 516)

5'-GCAAUGGGGCUGACCUCUCCGGGGUCA-3' (SEQ ID NO: 1111)

3'-CGUUACCCCGACUGGAGAGGCCCCAGU-5' (SEQ ID NO: 319)

AAT-1297 Diana: 5'-GCAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCA-3' (SEQ ID NO: 517)

5'-CAAUGGGGCUGACCUCUCCGGGGUCAC-3' (SEQ ID NO: 1112)

3'-GUUACCCCGACUGGAGAGGCCCCAGUG-5' (SEQ ID NO: 320)

AAT-1298 Diana: 5'-CAATGGGGCTGACCTCTCCGGGGTCAC-3' (SEQ ID NO: 518)

5'-CAGAGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCA-3' (SEQ ID NO: 1113)

3'-GUCUCCUCCGUGGGGACUUCGAGAGGU-5' (SEQ ID NO: 321)

AAT-1324 Diana: 5'-CAGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCA-3' (SEQ ID NO: 519)

5'-GAGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCAAG-3' (SEQ ID NO: 1114)

3'-CUCCUCCGUGGGGACUUCGAGAGGUUC-5' (SEQ ID NO: 322)

AAT-1326 Diana: 5'-GAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAAG-3' (SEQ ID NO: 520)

5'-CCCUGAAGCUCUCCAAGGCCGUGCAUA-3' (SEQ ID NO: 1115)

3'-GGGACUUCGAGAGGUUCCGGCACGUAU-5' (SEQ ID NO: 323)

AAT-1336 Diana: 5'-CCCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATA-3' (SEQ ID NO: 521)

5'-GCCGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUC-3' (SEQ ID NO: 1116)

3'-CGGCACGUUUCCGACACGACUGGUAG-5' (SEQ ID NO: 324)

AAT-1353 Diana: 5'-GCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATC-3' (SEQ ID NO: 522)

5'-CCGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCG-3' (SEQ ID NO: 1117)

3'-GGCACGUUUCCGACACGACUGGUAGC-5' (SEQ ID NO: 325)

AAT-1354 Diana: 5'-CCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCG-3' (SEQ ID NO: 523)

5'-CGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGA-3' (SEQ ID NO: 1118)

ES 2 905 257 T3

3'-GCACGUAUCCGACACGACUGGUAGCU-5' (SEQ ID NO: 326)
AAT-1355 Diana: 5'-CGTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGA-3' (SEQ ID NO: 524)

5'-GUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGAC-3' (SEQ ID NO: 1119)
3'-CACGUAUCCGACACGACUGGUAGCUG-5' (SEQ ID NO: 327)
AAT-1356 Diana: 5'-GTGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGAC-3' (SEQ ID NO: 525)

5'-UGCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACG-3' (SEQ ID NO: 1120)
3'-ACGUAUCCGACACGACUGGUAGCUGC-5' (SEQ ID NO: 328)
AAT-1357 Diana: 5'-TGCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACG-3' (SEQ ID NO: 526)

5'-GCAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGA-3' (SEQ ID NO: 1121)
3'-CGUAUCCGACACGACUGGUAGCUGCU-5' (SEQ ID NO: 329)
AAT-1358 Diana: 5'-GCATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGA-3' (SEQ ID NO: 527)

5'-CAUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAG-3' (SEQ ID NO: 1122)
3'-GUAUCCGACACGACUGGUAGCUGCUC-5' (SEQ ID NO: 330)
AAT-1359 Diana: 5'-CATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAG-3' (SEQ ID NO: 528)

5'-AUAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGA-3' (SEQ ID NO: 1123)
3'-UAUCCGACACGACUGGUAGCUGCUCU-5' (SEQ ID NO: 331)
AAT-1360 Diana: 5'-ATAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGA-3' (SEQ ID NO: 529)

5'-UAAGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGAA-3' (SEQ ID NO: 1124)
3'-AUUCCGACACGACUGGUAGCUGCUCUU-5' (SEQ ID NO: 332)
AAT-1361 Diana: 5'-TAAGGCTGTGCTGACCATCGACGAGAA-3' (SEQ ID NO: 530)

5'-GGACUGAAGCUGCUGGGGCCAUGUUUUU-3' (SEQ ID NO: 1125)
3'-CCUGACUUCGACGACCCCGGUACAAAA-5' (SEQ ID NO: 333)
AAT-1390 Diana: 5'-GGACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTT-3' (SEQ ID NO: 531)

5'-GACUGAAGCUGCUGGGGCCAUGUUUUU-3' (SEQ ID NO: 1126)
3'-CUGACUUCGACGACCCCGGUACAAAAA-5' (SEQ ID NO: 334)
AAT-1391 Diana: 5'-GACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTT-3' (SEQ ID NO: 532)

5'-ACUGAAGCUGCUGGGGCCAUGUUUUUA-3' (SEQ ID NO: 1127)
3'-UGACUUCGACGACCCCGGUACAAAAAU-5' (SEQ ID NO: 335)
AAT-1392 Diana: 5'-ACTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTA-3' (SEQ ID NO: 533)

5'-CUGAAGCUGCUGGGGCCAUGUUUUUAG-3' (SEQ ID NO: 1128)
3'-GACUUCGACGACCCCGGUACAAAAUC-5' (SEQ ID NO: 336)

ES 2 905 257 T3

AAT-1393 Diana: 5'-CTGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAG-3' (SEQ ID NO: 534)

5'-UGAAGCUGCUGGGGCAUGUUUUUAGA-3' (SEQ ID NO: 1129)

3'-ACUUCGACGACCCCGGUACAAAAAUCU-5' (SEQ ID NO: 337)

AAT-1394 Diana: 5'-TGAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGA-3' (SEQ ID NO: 535)

5'-GAAGCUGCUGGGGCAUGUUUUUAGAG-3' (SEQ ID NO: 1130)

3'-CUUCGACGACCCCGGUACAAAAAUCUC-5' (SEQ ID NO: 338)

AAT-1395 Diana: 5'-GAAGCTGCTGGGGCCATGTTTTTAGAG-3' (SEQ ID NO: 536)

5'-GGGCAUGUUUUUAGAGGCCAUACCCA-3' (SEQ ID NO: 1131)

3'-CCCGGUACAAAAAUCUCCGGUAUGGGU-5' (SEQ ID NO: 339)

AAT-1405 Diana: 5'-GGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCA-3' (SEQ ID NO: 537)

5'-GGCCAUGUUUUUAGAGGCCAUACCCA-3' (SEQ ID NO: 1132)

3'-CCGGUACAAAAAUCUCCGGUAUGGGUA-5' (SEQ ID NO: 340)

AAT-1406 Diana: 5'-GGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCAT-3' (SEQ ID NO: 538)

5'-GCCAUGUUUUUAGAGGCCAUACCCAUG-3' (SEQ ID NO: 1133)

3'-CGGUACAAAAAUCUCCGGUAUGGGUAC-5' (SEQ ID NO: 341)

AAT-1407 Diana: 5'-GCCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATG-3' (SEQ ID NO: 539)

5'-CCAUGUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGU-3' (SEQ ID NO: 1134)

3'-GGUACAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACA-5' (SEQ ID NO: 342)

AAT-1408 Diana: 5'-CCATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGT-3' (SEQ ID NO: 540)

5'-CAUGUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUC-3' (SEQ ID NO: 1135)

3'-GUACAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAG-5' (SEQ ID NO: 343)

AAT-1409 Diana: 5'-CATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTC-3' (SEQ ID NO: 541)

5'-AUGUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUCU-3' (SEQ ID NO: 1136)

3'-UACAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAGA-5' (SEQ ID NO: 344)

AAT-1410 Diana: 5'-ATGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCT-3' (SEQ ID NO: 542)

5'-UGUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUCUA-3' (SEQ ID NO: 1137)

3'-ACAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAGAU-5' (SEQ ID NO: 345)

AAT-1411 Diana: 5'-TGTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTA-3' (SEQ ID NO: 543)

5'-GUUUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAU-3' (SEQ ID NO: 1138)

3'-CAAAAAUCUCCGGUAUGGGUACAGAU-5' (SEQ ID NO: 346)

AAT-1412 Diana: 5'-GTTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTAT-3' (SEQ ID NO: 544)

5'-UUUUUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAUC-3' (SEQ ID NO: 1139)
3'-AAAAUCCCGGUAUGGGUACAGAUAG-5' (SEQ ID NO: 347)
AAT-1413 Diana: 5'-TTTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATC-3' (SEQ ID NO: 545)

5'-UUUUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAUCC-3' (SEQ ID NO: 1140)
3'-AAAAUCCCGGUAUGGGUACAGAUAGG-5' (SEQ ID NO: 348)
AAT-1414 Diana: 5'-TTTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCC-3' (SEQ ID NO: 546)

5'-UUUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAUCCC-3' (SEQ ID NO: 1141)
3'-AAAUCCCGGUAUGGGUACAGAUAGGG-5' (SEQ ID NO: 349)
AAT-1415 Diana: 5'-TTTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCC-3' (SEQ ID NO: 547)

5'-UUAGAGGCCAUACCCAUGUCUAUCCCC-3' (SEQ ID NO: 1142)
3'-AAUCCCGGUAUGGGUACAGAUAGGGG-5' (SEQ ID NO: 350)
AAT-1416 Diana: 5'-TTAGAGGCCATACCCATGTCTATCCCC-3' (SEQ ID NO: 548)

5'-AAGUUCAACAAACCCUUUGUCUUCUUA-3' (SEQ ID NO: 1143)
3'-UUCAAGUUGUUUGGGAAACAGAAGAAU-5' (SEQ ID NO: 351)
AAT-1452 Diana: 5'-AAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTA-3' (SEQ ID NO: 549)

5'-AGUUCAACAAACCCUUUGUCUUCUUA-3' (SEQ ID NO: 1144)
3'-UCAAGUUGUUUGGGAAACAGAAGAAU-5' (SEQ ID NO: 352)
AAT-1453 Diana: 5'-AGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAA-3' (SEQ ID NO: 550)

5'-GUUCAACAAACCCUUUGUCUUCUUAU-3' (SEQ ID NO: 1145)
3'-CAAGUUGUUUGGGAAACAGAAGAAUUA-5' (SEQ ID NO: 353)
AAT-1454 Diana: 5'-GTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAAT-3' (SEQ ID NO: 551)

5'-UUCAACAAACCCUUUGUCUUCUUAUG-3' (SEQ ID NO: 1146)
3'-AAGUUGUUUGGGAAACAGAAGAAUUA-5' (SEQ ID NO: 354)
AAT-1455 Diana: 5'-TTCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATG-3' (SEQ ID NO: 552)

5'-UCAACAAACCCUUUGUCUUCUUAUGA-3' (SEQ ID NO: 1147)
3'-AGUUGUUUGGGAAACAGAAGAAUUAU-5' (SEQ ID NO: 355)
AAT-1456 Diana: 5'-TCAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGA-3' (SEQ ID NO: 553)

5'-CAACAAACCCUUUGUCUUCUUAUGAU-3' (SEQ ID NO: 1148)
3'-GUUGUUUGGGAAACAGAAGAAUUAUA-5' (SEQ ID NO: 356)
AAT-1457 Diana: 5'-CAACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGAT-3' (SEQ ID NO: 554)

5'-AACAAACCCUUUGUCUUCUUAUGAUU-3' (SEQ ID NO: 1149)
 3'-UUGUUUGGGAACAGAGAAGAAUACUAA-5' (SEQ ID NO: 357)
 AAT-1458 Diana: 5'-AACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATT-3' (SEQ ID NO: 555)

5'-ACAAACCCUUUGUCUUCUUAUGAUUG-3' (SEQ ID NO: 1150)
 3'-UGUUUGGGAACAGAGAAGAAUACUAA-5' (SEQ ID NO: 358)
 AAT-1459 Diana: 5'-ACAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTG-3' (SEQ ID NO: 556)

5'-CAAACCCUUUGUCUUCUUAUGAUUGA-3' (SEQ ID NO: 1151)
 3'-GUUUGGGAACAGAGAAGAAUACUAA-5' (SEQ ID NO: 359)
 AAT-1460 Diana: 5'-CAAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGA-3' (SEQ ID NO: 557)

5'-AAAAUACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGG-3' (SEQ ID NO: 1152)
 3'-UUUUUUGGUUCAGAGGGGAGAAGUACC-5' (SEQ ID NO: 360)
 AAT-1489 Diana: 5'-AAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGG-3' (SEQ ID NO: 558)

5'-AAAUACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGG-3' (SEQ ID NO: 1153)
 3'-UUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGUACCC-5' (SEQ ID NO: 361)
 AAT-1490 Diana: 5'-AAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGG-3' (SEQ ID NO: 559)

5'-AAUACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGA-3' (SEQ ID NO: 1154)
 3'-UUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGUACCCU-5' (SEQ ID NO: 362)
 AAT-1491 Diana: 5'-AATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGA-3' (SEQ ID NO: 560)

5'-AUACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAA-3' (SEQ ID NO: 1155)
 3'-UAUGGUUCAGAGGGGAGAAGUACCCUU-5' (SEQ ID NO: 363)
 AAT-1492 Diana: 5'-ATACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAA-3' (SEQ ID NO: 561)

5'-UACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAA-3' (SEQ ID NO: 1156)
 3'-AUGGUUCAGAGGGGAGAAGUACCCUUU-5' (SEQ ID NO: 364)
 AAT-1493 Diana: 5'-TACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAA-3' (SEQ ID NO: 562)

5'-ACCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 1157)
 3'-UGGUUCAGAGGGGAGAAGUACCCUUUU-5' (SEQ ID NO: 365)
 AAT-1494 Diana: 5'-ACCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 563)

5'-CCAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAAG-3' (SEQ ID NO: 1158)
 3'-GGUUCAGAGGGGAGAAGUACCCUUUUC-5' (SEQ ID NO: 366)
 AAT-1495 Diana: 5'-CCAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAG-3' (SEQ ID NO: 564)

5'-CAAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAAGU-3' (SEQ ID NO: 1159)

ES 2 905 257 T3

3'-GUUCAGAGGGGAGAAGUACCCUUUUCA-5' (SEQ ID NO: 367)
AAT-1496 Diana: 5'-CAAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGT-3' (SEQ ID NO: 565)

5'-AAGUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUG-3' (SEQ ID NO: 1160)
3'-UUCAGAGGGGAGAAGUACCCUUUUCAC-5' (SEQ ID NO: 368)
AAT-1497 Diana: 5'-AAGTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTG-3' (SEQ ID NO: 566)

5'-GUCUCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGU-3' (SEQ ID NO: 1161)
3'-CAGAGGGGAGAAGUACCCUUUUCACCA-5' (SEQ ID NO: 369)
AAT-1499 Diana: 5'-GTCTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGT-3' (SEQ ID NO: 567)

5'-CUCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGA-3' (SEQ ID NO: 1162)
3'-GAGGGGAGAAGUACCCUUUUCACCACU-5' (SEQ ID NO: 370)
AAT-1501 Diana: 5'-CTCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGA-3' (SEQ ID NO: 568)

5'-UCCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGAA-3' (SEQ ID NO: 1163)
3'-AGGGGAGAAGUACCCUUUUCACCACUU-5' (SEQ ID NO: 371)
AAT-1502 Diana: 5'-TCCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAA-3' (SEQ ID NO: 569)

5'-CCCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGAAU-3' (SEQ ID NO: 1164)
3'-GGGGAGAAGUACCCUUUUCACCACUUA-5' (SEQ ID NO: 372)
AAT-1503 Diana: 5'-CCCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAAT-3' (SEQ ID NO: 570)

5'-CCCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGAAUC-3' (SEQ ID NO: 1165)
3'-GGGAGAAGUACCCUUUUCACCACUUAG-5' (SEQ ID NO: 373)
AAT-1504 Diana: 5'-CCCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATC-3' (SEQ ID NO: 571)

5'-CCUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCC-3' (SEQ ID NO: 1166)
3'-GGAGAAGUACCCUUUUCACCACUUAGG-5' (SEQ ID NO: 374)
AAT-1505 Diana: 5'-CCTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCC-3' (SEQ ID NO: 572)

5'-CUCUUCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCC-3' (SEQ ID NO: 1167)
3'-GAGAAGUACCCUUUUCACCACUUAGGG-5' (SEQ ID NO: 375)
AAT-1506 Diana: 5'-CTCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCC-3' (SEQ ID NO: 573)

5'-UCUUCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCCA-3' (SEQ ID NO: 1168)
3'-AGAAGUACCCUUUUCACCACUUAGGGU-5' (SEQ ID NO: 376)
AAT-1507 Diana: 5'-TCTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCA-3' (SEQ ID NO: 574)

5'-CUUCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCCAC-3' (SEQ ID NO: 1169)
3'-GAAGUACCCUUUUCACCACUUAGGGUG-5' (SEQ ID NO: 377)

ES 2 905 257 T3

AAT-1508 Diana: 5'-CTTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCAC-3' (SEQ ID NO: 575)

5'-JUCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCCACC-3' (SEQ ID NO: 1170)

3'-AAGUACCCUUUUCACCACUUAGGGUGG-5' (SEQ ID NO: 378)

AAT-1509 Diana: 5'-TTCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACC-3' (SEQ ID NO: 576)

5'-UCAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCCACCC-3' (SEQ ID NO: 1171)

3'-AGUACCCUUUUCACCACUUAGGGUGGG-5' (SEQ ID NO: 379)

AAT-1510 Diana: 5'-TCATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCC-3' (SEQ ID NO: 577)

5'-CAUGGGAAAAGUGGUGAAUCCCACCCA-3' (SEQ ID NO: 1172)

3'-GUACCCUUUUCACCACUUAGGGUGGGU-5' (SEQ ID NO: 380)

AAT-1511 Diana: 5'-CATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCA-3' (SEQ ID NO: 578)

5'-AUGGGAAAAGUGGUGAAUCCCACCCAA-3' (SEQ ID NO: 1173)

3'-UACCCUUUUCACCACUUAGGGUGGGUU-5' (SEQ ID NO: 381)

AAT-1512 Diana: 5'-ATGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAA-3' (SEQ ID NO: 579)

5'-UGGGAAAAGUGGUGAAUCCCACCCAAA-3' (SEQ ID NO: 1174)

3'-ACCCUUUUCACCACUUAGGGUGGGUUU-5' (SEQ ID NO: 382)

AAT-1513 Diana: 5'-TGGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAA-3' (SEQ ID NO: 580)

5'-GGGAAAAGUGGUGAAUCCCACCCAAAA-3' (SEQ ID NO: 1175)

3'-CCCUUUUCACCACUUAGGGUGGGUUUU-5' (SEQ ID NO: 383)

AAT-1514 Diana: 5'-GGGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAA-3' (SEQ ID NO: 581)

5'-GGAAAAGUGGUGAAUCCCACCCAAAAA-3' (SEQ ID NO: 1176)

3'-CCUUUUCACCACUUAGGGUGGGUUUUU-5' (SEQ ID NO: 384)

AAT-1515 Diana: 5'-GGAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAA-3' (SEQ ID NO: 582)

5'-GAAAAGUGGUGAAUCCCACCCAAAAAU-3' (SEQ ID NO: 1177)

3'-CUUUUUCACCACUUAGGGUGGGUUUUUA-5' (SEQ ID NO: 385)

AAT-1516 Diana: 5'-GAAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAAT-3' (SEQ ID NO: 583)

5'-AAAAGUGGUGAAUCCCACCCAAAAUA-3' (SEQ ID NO: 1178)

3'-UUUUCACCACUUAGGGUGGGUUUUUAU-5' (SEQ ID NO: 386)

AAT-1517 Diana: 5'-AAAAGTGGTGAATCCCACCCAAAAATA-3' (SEQ ID NO: 584)

5'-JUCGAUAGUUCAAAAUGGUGAAAUUAG-3' (SEQ ID NO: 1179)

3'-AAGCUAUCAGUUUUUACCACUUUUAUC-5' (SEQ ID NO: 387)

AAT-2872 Diana: 5'-TTCGATAGTTCAAATGGTGAAATTAG-3' (SEQ ID NO: 585)

5'-UUCAAAAUGGUGAAAUAGCAAUUCUA-3' (SEQ ID NO: 1180)
 3'-AAGUUUUACCACUUUAUCGUUAAGAU-5' (SEQ ID NO: 388)
 AAT-2880 Diana: 5'-TTCAAAATGGTGAAATTAGCAATTCTA-3' (SEQ ID NO: 586)

5'-AGUUGGUAUGAUGUUAAGUUAGAUAA-3' (SEQ ID NO: 1181)
 3'-UCAACCAUACUACAAGUUCUAUCUAUU-5' (SEQ ID NO: 389)
 AAT-3167 Diana: 5'-AGTTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAA-3' (SEQ ID NO: 587)

5'-UUGGUAUGAUGUUAAGUUAGAUAA-3' (SEQ ID NO: 1182)
 3'-AACCAUACUACAAGUUCUAUCUAUUGU-5' (SEQ ID NO: 390)
 AAT-3169 Diana: 5'-TTGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACA-3' (SEQ ID NO: 588)

5'-UGGUAUGAUGUUAAGUUAGAUAA-3' (SEQ ID NO: 1183)
 3'-ACCAUACUACAAGUUCUAUCUAUUGUU-5' (SEQ ID NO: 391)
 AAT-3170 Diana: 5'-TGGTATGATGTTCAAGTTAGATAACAA-3' (SEQ ID NO: 589)

5'-GUAUGAUGUUAAGUUAGAUAA-3' (SEQ ID NO: 1184)
 3'-CAUACUACAAGUUCUAUCUAUUGUUUU-5' (SEQ ID NO: 392)
 AAT-3172 Diana: 5'-GTATGATGTTCAAGTTAGATAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 590)

5'-UGAUGUUAAGUUAGAUAA-3' (SEQ ID NO: 1185)
 3'-ACUACAAGUUCUAUCUAUUGUUUUACA-5' (SEQ ID NO: 393)
 AAT-3175 Diana: 5'-TGATGTTCAAGTTAGATAACAAAATGT-3' (SEQ ID NO: 591)

5'-UUCAAGUUAGAUAA-3' (SEQ ID NO: 1186)
 3'-AAGUUCUAUCUAUUGUUUUACAAAU-5' (SEQ ID NO: 394)
 AAT-3180 Diana: 5'-TTCAAGTTAGATAACAAAATGTTTATA-3' (SEQ ID NO: 592)

5'-UCAAGUUAGAUAA-3' (SEQ ID NO: 1187)
 3'-AGUUCUAUCUAUUGUUUUACAAAU-5' (SEQ ID NO: 395)
 AAT-3181 Diana: 5'-TCAAGTTAGATAACAAAATGTTTATAC-3' (SEQ ID NO: 593)

5'-CAAGUUAGAUAA-3' (SEQ ID NO: 1188)
 3'-GUUCUAUCUAUUGUUUUACAAAU-5' (SEQ ID NO: 396)
 AAT-3182 Diana: 5'-CAAGTTAGATAACAAAATGTTTATACC-3' (SEQ ID NO: 594)

Tabla 6: Secuencias diana de 19 nucleótidos componentes del ARNicD en el ARNm de α -1 antitripsina

AAT-395 19 nt Diana #1: 5'-CAUCCCACCAUGAUCAGGA-3' (SEQ ID NO: 1189)
 AAT-395 19 nt Diana #2: 5'-ACAUCCCACCAUGAUCAGG-3' (SEQ ID NO: 1387)
 AAT-395 19 nt Diana #3: 5'-UACAUCCCACCAUGAUCAG-3' (SEQ ID NO: 1585)

AAT-475 19 nt Diana #1: 5'-CAGCUGGCACACCAGUCCA-3' (SEQ ID NO: 1190)
AAT-475 19 nt Diana #2: 5'-CCAGCUGGCACACCAGUCC-3' (SEQ ID NO: 1388)
AAT-475 19 nt Diana #3: 5'-GCCAGCUGGCACACCAGUC-3' (SEQ ID NO: 1586)
AAT-477 19 nt Diana #1: 5'-GCUGGCACACCAGUCCAAC-3' (SEQ ID NO: 1191)
AAT-477 19 nt Diana #2: 5'-AGCUGGCACACCAGUCCAA-3' (SEQ ID NO: 1389)
AAT-477 19 nt Diana #3: 5'-CAGCUGGCACACCAGUCCA-3' (SEQ ID NO: 1587)
AAT-480 19 nt Diana #1: 5'-GGCACACCAGUCCAACAGC-3' (SEQ ID NO: 1192)
AAT-480 19 nt Diana #2: 5'-UGGCACACCAGUCCAACAG-3' (SEQ ID NO: 1390)
AAT-480 19 nt Diana #3: 5'-CUGGCACACCAGUCCAACA-3' (SEQ ID NO: 1588)
AAT-481 19 nt Diana #1: 5'-GCACACCAGUCCAACAGCA-3' (SEQ ID NO: 1193)
AAT-481 19 nt Diana #2: 5'-GGCACACCAGUCCAACAGC-3' (SEQ ID NO: 1391)
AAT-481 19 nt Diana #3: 5'-UGGCACACCAGUCCAACAG-3' (SEQ ID NO: 1589)
AAT-482 19 nt Diana #1: 5'-CACACCAGUCCAACAGCAC-3' (SEQ ID NO: 1194)
AAT-482 19 nt Diana #2: 5'-GCACACCAGUCCAACAGCA-3' (SEQ ID NO: 1392)
AAT-482 19 nt Diana #3: 5'-GGCACACCAGUCCAACAGC-3' (SEQ ID NO: 1590)
AAT-483 19 nt Diana #1: 5'-ACACCAGUCCAACAGCAC-3' (SEQ ID NO: 1195)
AAT-483 19 nt Diana #2: 5'-CACACCAGUCCAACAGCAC-3' (SEQ ID NO: 1393)
AAT-483 19 nt Diana #3: 5'-GCACACCAGUCCAACAGCA-3' (SEQ ID NO: 1591)
AAT-484 19 nt Diana #1: 5'-CACCAGUCCAACAGCACCA-3' (SEQ ID NO: 1196)
AAT-484 19 nt Diana #2: 5'-ACACCAGUCCAACAGCAC-3' (SEQ ID NO: 1394)
AAT-484 19 nt Diana #3: 5'-CACACCAGUCCAACAGCAC-3' (SEQ ID NO: 1592)
AAT-500 19 nt Diana #1: 5'-CCAAUAUCUUCUUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 1197)
AAT-500 19 nt Diana #2: 5'-ACCAUAUCUUCUUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 1395)
AAT-500 19 nt Diana #3: 5'-CACCAUAUCUUCUUCUCC-3' (SEQ ID NO: 1593)
AAT-501 19 nt Diana #1: 5'-CAAUAUCUUCUUCUCCCCA-3' (SEQ ID NO: 1198)
AAT-501 19 nt Diana #2: 5'-CCAAUAUCUUCUUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 1396)
AAT-501 19 nt Diana #3: 5'-ACCAUAUCUUCUUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 1594)
AAT-502 19 nt Diana #1: 5'-AAUAUCUUCUUCUCCCCAG-3' (SEQ ID NO: 1199)
AAT-502 19 nt Diana #2: 5'-CAAUAUCUUCUUCUCCCCA-3' (SEQ ID NO: 1397)
AAT-502 19 nt Diana #3: 5'-CCAAUAUCUUCUUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 1595)
AAT-503 19 nt Diana #1: 5'-AUAUCUUCUUCUCCCCAGU-3' (SEQ ID NO: 1200)
AAT-503 19 nt Diana #2: 5'-AAUAUCUUCUUCUCCCCAG-3' (SEQ ID NO: 1398)
AAT-503 19 nt Diana #3: 5'-CAAUAUCUUCUUCUCCCCA-3' (SEQ ID NO: 1596)
AAT-504 19 nt Diana #1: 5'-UAUCUUCUUCUCCCCAGUG-3' (SEQ ID NO: 1201)
AAT-504 19 nt Diana #2: 5'-AUAUCUUCUUCUCCCCAGU-3' (SEQ ID NO: 1399)
AAT-504 19 nt Diana #3: 5'-AAUAUCUUCUUCUCCCCAG-3' (SEQ ID NO: 1597)
AAT-505 19 nt Diana #1: 5'-AUCUUCUUCUCCCCAGUGA-3' (SEQ ID NO: 1202)
AAT-505 19 nt Diana #2: 5'-UAUCUUCUUCUCCCCAGUG-3' (SEQ ID NO: 1400)
AAT-505 19 nt Diana #3: 5'-AUAUCUUCUUCUCCCCAGU-3' (SEQ ID NO: 1598)
AAT-506 19 nt Diana #1: 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAG-3' (SEQ ID NO: 1203)
AAT-506 19 nt Diana #2: 5'-AUCUUCUUCUCCCCAGUGA-3' (SEQ ID NO: 1401)

AAT-506 19 nt Diana #3: 5'-UAUCUUCUUCUCCCCAGUG-3' (SEQ ID NO: 1599)
AAT-507 19 nt Diana #1: 5'-CUUCUUCUCCCCAGUGAGC-3' (SEQ ID NO: 1204)
AAT-507 19 nt Diana #2: 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAG-3' (SEQ ID NO: 1402)
AAT-507 19 nt Diana #3: 5'-AUCUUCUUCUCCCCAGUGA-3' (SEQ ID NO: 1600)
AAT-508 19 nt Diana #1: 5'-UUCUUCUCCCCAGUGAGCA-3' (SEQ ID NO: 1205)
AAT-508 19 nt Diana #2: 5'-CUUCUUCUCCCCAGUGAGC-3' (SEQ ID NO: 1403)
AAT-508 19 nt Diana #3: 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAG-3' (SEQ ID NO: 1601)
AAT-509 19 nt Diana #1: 5'-UCUUCUCCCCAGUGAGCAU-3' (SEQ ID NO: 1206)
AAT-509 19 nt Diana #2: 5'-UUCUUCUCCCCAGUGAGCA-3' (SEQ ID NO: 1404)
AAT-509 19 nt Diana #3: 5'-CUUCUUCUCCCCAGUGAGC-3' (SEQ ID NO: 1602)
AAT-510 19 nt Diana #1: 5'-CUUCUCCCCAGUGAGCAUC-3' (SEQ ID NO: 1207)
AAT-510 19 nt Diana #2: 5'-UCUUCUCCCCAGUGAGCAU-3' (SEQ ID NO: 1405)
AAT-510 19 nt Diana #3: 5'-UUCUUCUCCCCAGUGAGCA-3' (SEQ ID NO: 1603)
AAT-512 19 nt Diana #1: 5'-UCUCCCCAGUGAGCAUCGC-3' (SEQ ID NO: 1208)
AAT-512 19 nt Diana #2: 5'-UUCUCCCCAGUGAGCAUCG-3' (SEQ ID NO: 1406)
AAT-512 19 nt Diana #3: 5'-CUUCUCCCCAGUGAGCAUC-3' (SEQ ID NO: 1604)
AAT-513 19 nt Diana #1: 5'-CUCCCCAGUGAGCAUCGCU-3' (SEQ ID NO: 1209)
AAT-513 19 nt Diana #2: 5'-UCUCCCCAGUGAGCAUCGC-3' (SEQ ID NO: 1407)
AAT-513 19 nt Diana #3: 5'-UUCUCCCCAGUGAGCAUCG-3' (SEQ ID NO: 1605)
AAT-515 19 nt Diana #1: 5'-CCCCAGUGAGCAUCGCUAC-3' (SEQ ID NO: 1210)
AAT-515 19 nt Diana #2: 5'-UCCCCAGUGAGCAUCGCUA-3' (SEQ ID NO: 1408)
AAT-515 19 nt Diana #3: 5'-CUCCCCAGUGAGCAUCGCU-3' (SEQ ID NO: 1606)
AAT-532 19 nt Diana #1: 5'-ACAGCCUUUGCAAUGCUCU-3' (SEQ ID NO: 1211)
AAT-532 19 nt Diana #2: 5'-UACAGCCUUUGCAAUGCUC-3' (SEQ ID NO: 1409)
AAT-532 19 nt Diana #3: 5'-CUACAGCCUUUGCAAUGCUC-3' (SEQ ID NO: 1607)
AAT-540 19 nt Diana #1: 5'-UGCAAUGCUCUCCCUGGGG-3' (SEQ ID NO: 1212)
AAT-540 19 nt Diana #2: 5'-UUGCAAUGCUCUCCCUGGG-3' (SEQ ID NO: 1410)
AAT-540 19 nt Diana #3: 5'-UUUGCAAUGCUCUCCCUGG-3' (SEQ ID NO: 1608)
AAT-581 19 nt Diana #1: 5'-AAAUCCUGGAGGGCCUGAA-3' (SEQ ID NO: 1213)
AAT-581 19 nt Diana #2: 5'-GAAAUCCUGGAGGGCCUGA-3' (SEQ ID NO: 1411)
AAT-581 19 nt Diana #3: 5'-UGAAAUCCUGGAGGGCCUG-3' (SEQ ID NO: 1609)
AAT-582 19 nt Diana #1: 5'-AAUCCUGGAGGGCCUGAAU-3' (SEQ ID NO: 1214)
AAT-582 19 nt Diana #2: 5'-AAAUCCUGGAGGGCCUGAA-3' (SEQ ID NO: 1412)
AAT-582 19 nt Diana #3: 5'-GAAAUCCUGGAGGGCCUGA-3' (SEQ ID NO: 1610)
AAT-583 19 nt Diana #1: 5'-AUCCUGGAGGGCCUGAAUU-3' (SEQ ID NO: 1215)
AAT-583 19 nt Diana #2: 5'-AAUCCUGGAGGGCCUGAAU-3' (SEQ ID NO: 1413)
AAT-583 19 nt Diana #3: 5'-AAAUCCUGGAGGGCCUGAA-3' (SEQ ID NO: 1611)
AAT-585 19 nt Diana #1: 5'-CCUGGAGGGCCUGAAUUUC-3' (SEQ ID NO: 1216)
AAT-585 19 nt Diana #2: 5'-UCCUGGAGGGCCUGAAUUU-3' (SEQ ID NO: 1414)
AAT-585 19 nt Diana #3: 5'-AUCCUGGAGGGCCUGAAUU-3' (SEQ ID NO: 1612)
AAT-586 19 nt Diana #1: 5'-CUGGAGGGCCUGAAUUUCA-3' (SEQ ID NO: 1217)

AAT-586 19 nt Diana #2: 5'-CCUGGAGGGCCUGAAUUUC-3' (SEQ ID NO: 1415)
AAT-586 19 nt Diana #3: 5'-UCCUGGAGGGCCUGAAUUU-3' (SEQ ID NO: 1613)
AAT-587 19 nt Diana #1: 5'-UGGAGGGCCUGAAUUUCA-3' (SEQ ID NO: 1218)
AAT-587 19 nt Diana #2: 5'-CUGGAGGGCCUGAAUUUCA-3' (SEQ ID NO: 1416)
AAT-587 19 nt Diana #3: 5'-CCUGGAGGGCCUGAAUUUC-3' (SEQ ID NO: 1614)
AAT-634 19 nt Diana #1: 5'-CAUGAAGGCUUCCAGGAAC-3' (SEQ ID NO: 1219)
AAT-634 19 nt Diana #2: 5'-CCAUGAAGGCUUCCAGGAA-3' (SEQ ID NO: 1417)
AAT-634 19 nt Diana #3: 5'-UCCAUGAAGGCUUCCAGGA-3' (SEQ ID NO: 1615)
AAT-637 19 nt Diana #1: 5'-GAAGGCUUCCAGGAACUCC-3' (SEQ ID NO: 1220)
AAT-637 19 nt Diana #2: 5'-UGAAGGCUUCCAGGAACUC-3' (SEQ ID NO: 1418)
AAT-637 19 nt Diana #3: 5'-AUGAAGGCUUCCAGGAACU-3' (SEQ ID NO: 1616)
AAT-638 19 nt Diana #1: 5'-AAGGCUUCCAGGAACUCCU-3' (SEQ ID NO: 1221)
AAT-638 19 nt Diana #2: 5'-GAAGGCUUCCAGGAACUCC-3' (SEQ ID NO: 1419)
AAT-638 19 nt Diana #3: 5'-UGAAGGCUUCCAGGAACUC-3' (SEQ ID NO: 1617)
AAT-671 19 nt Diana #1: 5'-AGCCAGACAGCCAGCUCCA-3' (SEQ ID NO: 1222)
AAT-671 19 nt Diana #2: 5'-CAGCCAGACAGCCAGCUCC-3' (SEQ ID NO: 1420)
AAT-671 19 nt Diana #3: 5'-CCAGCCAGACAGCCAGCUC-3' (SEQ ID NO: 1618)
AAT-673 19 nt Diana #1: 5'-CCAGACAGCCAGCUCCAGC-3' (SEQ ID NO: 1223)
AAT-673 19 nt Diana #2: 5'-GCCAGACAGCCAGCUCCAG-3' (SEQ ID NO: 1421)
AAT-673 19 nt Diana #3: 5'-AGCCAGACAGCCAGCUCCA-3' (SEQ ID NO: 1619)
AAT-675 19 nt Diana #1: 5'-AGACAGCCAGCUCCAGCUG-3' (SEQ ID NO: 1224)
AAT-675 19 nt Diana #2: 5'-CAGACAGCCAGCUCCAGCU-3' (SEQ ID NO: 1422)
AAT-675 19 nt Diana #3: 5'-CCAGACAGCCAGCUCCAGC-3' (SEQ ID NO: 1620)
AAT-676 19 nt Diana #1: 5'-GACAGCCAGCUCCAGCUGA-3' (SEQ ID NO: 1225)
AAT-676 19 nt Diana #2: 5'-AGACAGCCAGCUCCAGCUG-3' (SEQ ID NO: 1423)
AAT-676 19 nt Diana #3: 5'-CAGACAGCCAGCUCCAGCU-3' (SEQ ID NO: 1621)
AAT-734 19 nt Diana #1: 5'-UAGUGGAUAAGUUUUUGGA-3' (SEQ ID NO: 1226)
AAT-734 19 nt Diana #2: 5'-CUAGUGGAUAAGUUUUUGG-3' (SEQ ID NO: 1424)
AAT-734 19 nt Diana #3: 5'-GCUAGUGGAUAAGUUUUUG-3' (SEQ ID NO: 1622)
AAT-735 19 nt Diana #1: 5'-AGUGGAUAAGUUUUUGGAG-3' (SEQ ID NO: 1227)
AAT-735 19 nt Diana #2: 5'-UAGUGGAUAAGUUUUUGGA-3' (SEQ ID NO: 1425)
AAT-735 19 nt Diana #3: 5'-CUAGUGGAUAAGUUUUUGG-3' (SEQ ID NO: 1623)
AAT-736 19 nt Diana #1: 5'-GUGGAUAAGUUUUUGGAGG-3' (SEQ ID NO: 1228)
AAT-736 19 nt Diana #2: 5'-AGUGGAUAAGUUUUUGGAG-3' (SEQ ID NO: 1426)
AAT-736 19 nt Diana #3: 5'-UAGUGGAUAAGUUUUUGGA-3' (SEQ ID NO: 1624)
AAT-737 19 nt Diana #1: 5'-UGGAUAAGUUUUUGGAGGA-3' (SEQ ID NO: 1229)
AAT-737 19 nt Diana #2: 5'-GUGGAUAAGUUUUUGGAGG-3' (SEQ ID NO: 1427)
AAT-737 19 nt Diana #3: 5'-AGUGGAUAAGUUUUUGGAG-3' (SEQ ID NO: 1625)
AAT-738 19 nt Diana #1: 5'-GGAUAAGUUUUUGGAGGAU-3' (SEQ ID NO: 1230)
AAT-738 19 nt Diana #2: 5'-UGGAUAAGUUUUUGGAGGA-3' (SEQ ID NO: 1428)
AAT-738 19 nt Diana #3: 5'-GUGGAUAAGUUUUUGGAGG-3' (SEQ ID NO: 1626)

AAT-739 19 nt Diana #1: 5'-GAUAAGUUUUUGGAGGAUG-3' (SEQ ID NO: 1231)
AAT-739 19 nt Diana #2: 5'-GGUAUAAGUUUUUGGAGGAU-3' (SEQ ID NO: 1429)
AAT-739 19 nt Diana #3: 5'-UGGAUAAGUUUUUGGAGGA-3' (SEQ ID NO: 1627)
AAT-740 19 nt Diana #1: 5'-AUAAGUUUUUGGAGGAUGU-3' (SEQ ID NO: 1232)
AAT-740 19 nt Diana #2: 5'-GAUAAGUUUUUGGAGGAUG-3' (SEQ ID NO: 1430)
AAT-740 19 nt Diana #3: 5'-GGUAUAAGUUUUUGGAGGAU-3' (SEQ ID NO: 1628)
AAT-767 19 nt Diana #1: 5'-UGUACCACUCAGAAGCCUU-3' (SEQ ID NO: 1233)
AAT-767 19 nt Diana #2: 5'-UUGUACCACUCAGAAGCCU-3' (SEQ ID NO: 1431)
AAT-767 19 nt Diana #3: 5'-GUUGUACCACUCAGAAGCC-3' (SEQ ID NO: 1629)
AAT-768 19 nt Diana #1: 5'-GUACCACUCAGAAGCCUUC-3' (SEQ ID NO: 1234)
AAT-768 19 nt Diana #2: 5'-UGUACCACUCAGAAGCCUU-3' (SEQ ID NO: 1432)
AAT-768 19 nt Diana #3: 5'-UUGUACCACUCAGAAGCCU-3' (SEQ ID NO: 1630)
AAT-850 19 nt Diana #1: 5'-ACUCAAGGGAAAAUUGUGG-3' (SEQ ID NO: 1235)
AAT-850 19 nt Diana #2: 5'-UACUCAAGGGAAAAUUGUG-3' (SEQ ID NO: 1433)
AAT-850 19 nt Diana #3: 5'-GUACUCAAGGGAAAAUUGU-3' (SEQ ID NO: 1631)
AAT-851 19 nt Diana #1: 5'-CUCAAGGGAAAAUUGUGGA-3' (SEQ ID NO: 1236)
AAT-851 19 nt Diana #2: 5'-ACUCAAGGGAAAAUUGUGG-3' (SEQ ID NO: 1434)
AAT-851 19 nt Diana #3: 5'-UACUCAAGGGAAAAUUGUG-3' (SEQ ID NO: 1632)
AAT-852 19 nt Diana #1: 5'-UCAAGGGAAAAUUGUGGAU-3' (SEQ ID NO: 1237)
AAT-852 19 nt Diana #2: 5'-CUCAAGGGAAAAUUGUGGA-3' (SEQ ID NO: 1435)
AAT-852 19 nt Diana #3: 5'-ACUCAAGGGAAAAUUGUGG-3' (SEQ ID NO: 1633)
AAT-853 19 nt Diana #1: 5'-CAAGGGAAAAUUGUGGAUU-3' (SEQ ID NO: 1238)
AAT-853 19 nt Diana #2: 5'-UCAAGGGAAAAUUGUGGAU-3' (SEQ ID NO: 1436)
AAT-853 19 nt Diana #3: 5'-CUCAAGGGAAAAUUGUGGA-3' (SEQ ID NO: 1634)
AAT-854 19 nt Diana #1: 5'-AAGGGAAAAUUGUGGAUUU-3' (SEQ ID NO: 1239)
AAT-854 19 nt Diana #2: 5'-CAAGGGAAAAUUGUGGAUU-3' (SEQ ID NO: 1437)
AAT-854 19 nt Diana #3: 5'-UCAAGGGAAAAUUGUGGAU-3' (SEQ ID NO: 1635)
AAT-855 19 nt Diana #1: 5'-AGGGAAAAUUGUGGAUUUG-3' (SEQ ID NO: 1240)
AAT-855 19 nt Diana #2: 5'-AAGGGAAAAUUGUGGAUUU-3' (SEQ ID NO: 1438)
AAT-855 19 nt Diana #3: 5'-CAAGGGAAAAUUGUGGAUU-3' (SEQ ID NO: 1636)
AAT-856 19 nt Diana #1: 5'-GGGAAAAUUGUGGAUUUGG-3' (SEQ ID NO: 1241)
AAT-856 19 nt Diana #2: 5'-AGGGAAAAUUGUGGAUUUG-3' (SEQ ID NO: 1439)
AAT-856 19 nt Diana #3: 5'-AAGGGAAAAUUGUGGAUUU-3' (SEQ ID NO: 1637)
AAT-857 19 nt Diana #1: 5'-GGAAAAUUGUGGAUUUGGU-3' (SEQ ID NO: 1242)
AAT-857 19 nt Diana #2: 5'-GGGAAAAUUGUGGAUUUGG-3' (SEQ ID NO: 1440)
AAT-857 19 nt Diana #3: 5'-AGGGAAAAUUGUGGAUUUG-3' (SEQ ID NO: 1638)
AAT-858 19 nt Diana #1: 5'-GAAAAUUGUGGAUUUGGUC-3' (SEQ ID NO: 1243)
AAT-858 19 nt Diana #2: 5'-GGAAAAUUGUGGAUUUGGU-3' (SEQ ID NO: 1441)
AAT-858 19 nt Diana #3: 5'-GGGAAAAUUGUGGAUUUGG-3' (SEQ ID NO: 1639)
AAT-859 19 nt Diana #1: 5'-AAAAUUGUGGAUUUGGUCA-3' (SEQ ID NO: 1244)
AAT-859 19 nt Diana #2: 5'-GAAAAUUGUGGAUUUGGUC-3' (SEQ ID NO: 1442)

AAT-859 19 nt Diana #3: 5'-GGAAAAUUGUGGAUUUGGU-3' (SEQ ID NO: 1640)
AAT-860 19 nt Diana #1: 5'-AAAUUGUGGAUUUGGUCAA-3' (SEQ ID NO: 1245)
AAT-860 19 nt Diana #2: 5'-AAAUUGUGGAUUUGGUCA-3' (SEQ ID NO: 1443)
AAT-860 19 nt Diana #3: 5'-GAAAAUUGUGGAUUUGGUC-3' (SEQ ID NO: 1641)
AAT-861 19 nt Diana #1: 5'-AAUUGUGGAUUUGGUCAAG-3' (SEQ ID NO: 1246)
AAT-861 19 nt Diana #2: 5'-AAAUUGUGGAUUUGGUCAA-3' (SEQ ID NO: 1444)
AAT-861 19 nt Diana #3: 5'-AAAUUGUGGAUUUGGUCA-3' (SEQ ID NO: 1642)
AAT-862 19 nt Diana #1: 5'-AUUGUGGAUUUGGUCAAGG-3' (SEQ ID NO: 1247)
AAT-862 19 nt Diana #2: 5'-AAUUGUGGAUUUGGUCAAG-3' (SEQ ID NO: 1445)
AAT-862 19 nt Diana #3: 5'-AAAUUGUGGAUUUGGUCAA-3' (SEQ ID NO: 1643)
AAT-863 19 nt Diana #1: 5'-UUGUGGAUUUGGUCAAGGA-3' (SEQ ID NO: 1248)
AAT-863 19 nt Diana #2: 5'-AUUGUGGAUUUGGUCAAGG-3' (SEQ ID NO: 1446)
AAT-863 19 nt Diana #3: 5'-AAUUGUGGAUUUGGUCAAG-3' (SEQ ID NO: 1644)
AAT-864 19 nt Diana #1: 5'-UGUGGAUUUGGUCAAGGAG-3' (SEQ ID NO: 1249)
AAT-864 19 nt Diana #2: 5'-UUGUGGAUUUGGUCAAGGA-3' (SEQ ID NO: 1447)
AAT-864 19 nt Diana #3: 5'-AUUGUGGAUUUGGUCAAGG-3' (SEQ ID NO: 1645)
AAT-865 19 nt Diana #1: 5'-GUGGAUUUGGUCAAGGAGC-3' (SEQ ID NO: 1250)
AAT-865 19 nt Diana #2: 5'-UGUGGAUUUGGUCAAGGAG-3' (SEQ ID NO: 1448)
AAT-865 19 nt Diana #3: 5'-UUGUGGAUUUGGUCAAGGA-3' (SEQ ID NO: 1646)
AAT-866 19 nt Diana #1: 5'-UGGAUUUGGUCAAGGAGCU-3' (SEQ ID NO: 1251)
AAT-866 19 nt Diana #2: 5'-GUGGAUUUGGUCAAGGAGC-3' (SEQ ID NO: 1449)
AAT-866 19 nt Diana #3: 5'-UGUGGAUUUGGUCAAGGAG-3' (SEQ ID NO: 1647)
AAT-867 19 nt Diana #1: 5'-GGAUUUGGUCAAGGAGCUU-3' (SEQ ID NO: 1252)
AAT-867 19 nt Diana #2: 5'-UGGAUUUGGUCAAGGAGCU-3' (SEQ ID NO: 1450)
AAT-867 19 nt Diana #3: 5'-GUGGAUUUGGUCAAGGAGC-3' (SEQ ID NO: 1648)
AAT-868 19 nt Diana #1: 5'-GAUUUGGUCAAGGAGCUUG-3' (SEQ ID NO: 1253)
AAT-868 19 nt Diana #2: 5'-GGAUUUGGUCAAGGAGCUU-3' (SEQ ID NO: 1451)
AAT-868 19 nt Diana #3: 5'-UGGAUUUGGUCAAGGAGCU-3' (SEQ ID NO: 1649)
AAT-869 19 nt Diana #1: 5'-AUUUGGUCAAGGAGCUUGA-3' (SEQ ID NO: 1254)
AAT-869 19 nt Diana #2: 5'-GAUUUGGUCAAGGAGCUUG-3' (SEQ ID NO: 1452)
AAT-869 19 nt Diana #3: 5'-GGAUUUGGUCAAGGAGCUU-3' (SEQ ID NO: 1650)
AAT-870 19 nt Diana #1: 5'-UUUGGUCAAGGAGCUUGAC-3' (SEQ ID NO: 1255)
AAT-870 19 nt Diana #2: 5'-AUUUGGUCAAGGAGCUUGA-3' (SEQ ID NO: 1453)
AAT-870 19 nt Diana #3: 5'-GAUUUGGUCAAGGAGCUUG-3' (SEQ ID NO: 1651)
AAT-871 19 nt Diana #1: 5'-UUGGUCAAGGAGCUUGACA-3' (SEQ ID NO: 1256)
AAT-871 19 nt Diana #2: 5'-UUUGGUCAAGGAGCUUGAC-3' (SEQ ID NO: 1454)
AAT-871 19 nt Diana #3: 5'-AUUUGGUCAAGGAGCUUGA-3' (SEQ ID NO: 1652)
AAT-872 19 nt Diana #1: 5'-UGGUCAAGGAGCUUGACAG-3' (SEQ ID NO: 1257)
AAT-872 19 nt Diana #2: 5'-UUGGUCAAGGAGCUUGACA-3' (SEQ ID NO: 1455)
AAT-872 19 nt Diana #3: 5'-UUUGGUCAAGGAGCUUGAC-3' (SEQ ID NO: 1653)
AAT-896 19 nt Diana #1: 5'-CAGUUUUUGCUCUGGUGAA-3' (SEQ ID NO: 1258)

AAT-896 19 nt Diana #2: 5'-ACAGUUUUUGCUCUGGUGA-3' (SEQ ID NO: 1456)
AAT-896 19 nt Diana #3: 5'-CACAGUUUUUGCUCUGGUG-3' (SEQ ID NO: 1654)
AAT-897 19 nt Diana #1: 5'-AGUUUUUGCUCUGGUGAAU-3' (SEQ ID NO: 1259)
AAT-897 19 nt Diana #2: 5'-CAGUUUUUGCUCUGGUGAA-3' (SEQ ID NO: 1457)
AAT-897 19 nt Diana #3: 5'-ACAGUUUUUGCUCUGGUGA-3' (SEQ ID NO: 1655)
AAT-898 19 nt Diana #1: 5'-GUUUUUUGCUCUGGUGAAU-3' (SEQ ID NO: 1260)
AAT-898 19 nt Diana #2: 5'-AGUUUUUGCUCUGGUGAAU-3' (SEQ ID NO: 1458)
AAT-898 19 nt Diana #3: 5'-CAGUUUUUGCUCUGGUGAA-3' (SEQ ID NO: 1656)
AAT-899 19 nt Diana #1: 5'-UUUUUUGCUCUGGUGAAUA-3' (SEQ ID NO: 1261)
AAT-899 19 nt Diana #2: 5'-GUUUUUUGCUCUGGUGAAU-3' (SEQ ID NO: 1459)
AAT-899 19 nt Diana #3: 5'-AGUUUUUGCUCUGGUGAAU-3' (SEQ ID NO: 1657)
AAT-928 19 nt Diana #1: 5'-AAAGGCAAAUGGGAGAGAC-3' (SEQ ID NO: 1262)
AAT-928 19 nt Diana #2: 5'-UAAAGGCAAAUGGGAGAGA-3' (SEQ ID NO: 1460)
AAT-928 19 nt Diana #3: 5'-UUAAGGCAAAUGGGAGAG-3' (SEQ ID NO: 1658)
AAT-929 19 nt Diana #1: 5'-AAGGCAAAUGGGAGAGACC-3' (SEQ ID NO: 1263)
AAT-929 19 nt Diana #2: 5'-AAAGGCAAAUGGGAGAGAC-3' (SEQ ID NO: 1461)
AAT-929 19 nt Diana #3: 5'-UAAAGGCAAAUGGGAGAGA-3' (SEQ ID NO: 1659)
AAT-930 19 nt Diana #1: 5'-AGGCAAAUGGGAGAGACCC-3' (SEQ ID NO: 1264)
AAT-930 19 nt Diana #2: 5'-AAGGCAAAUGGGAGAGACC-3' (SEQ ID NO: 1462)
AAT-930 19 nt Diana #3: 5'-AAAGGCAAAUGGGAGAGAC-3' (SEQ ID NO: 1660)
AAT-931 19 nt Diana #1: 5'-GGCAAAUGGGAGAGACCCU-3' (SEQ ID NO: 1265)
AAT-931 19 nt Diana #2: 5'-AGGCAAAUGGGAGAGACCC-3' (SEQ ID NO: 1463)
AAT-931 19 nt Diana #3: 5'-AAGGCAAAUGGGAGAGACC-3' (SEQ ID NO: 1661)
AAT-968 19 nt Diana #1: 5'-AGGAAGAGGACUCCACGU-3' (SEQ ID NO: 1266)
AAT-968 19 nt Diana #2: 5'-GAGGAAGAGGACUCCACG-3' (SEQ ID NO: 1464)
AAT-968 19 nt Diana #3: 5'-CGAGGAAGAGGACUCCAC-3' (SEQ ID NO: 1662)
AAT-969 19 nt Diana #1: 5'-GGAAGAGGACUCCACGUG-3' (SEQ ID NO: 1267)
AAT-969 19 nt Diana #2: 5'-AGGAAGAGGACUCCACGU-3' (SEQ ID NO: 1465)
AAT-969 19 nt Diana #3: 5'-GAGGAAGAGGACUCCACG-3' (SEQ ID NO: 1663)
AAT-970 19 nt Diana #1: 5'-GAAGAGGACUCCACGUGG-3' (SEQ ID NO: 1268)
AAT-970 19 nt Diana #2: 5'-GGAAGAGGACUCCACGUG-3' (SEQ ID NO: 1466)
AAT-970 19 nt Diana #3: 5'-AGGAAGAGGACUCCACGU-3' (SEQ ID NO: 1664)
AAT-971 19 nt Diana #1: 5'-AAGAGGACUCCACGUGGA-3' (SEQ ID NO: 1269)
AAT-971 19 nt Diana #2: 5'-GAAGAGGACUCCACGUGG-3' (SEQ ID NO: 1467)
AAT-971 19 nt Diana #3: 5'-GGAAGAGGACUCCACGUG-3' (SEQ ID NO: 1665)
AAT-973 19 nt Diana #1: 5'-GAGGACUCCACGUGGACC-3' (SEQ ID NO: 1270)
AAT-973 19 nt Diana #2: 5'-AGAGGACUCCACGUGGAC-3' (SEQ ID NO: 1468)
AAT-973 19 nt Diana #3: 5'-AAGAGGACUCCACGUGGA-3' (SEQ ID NO: 1666)
AAT-974 19 nt Diana #1: 5'-AGGACUCCACGUGGACCA-3' (SEQ ID NO: 1271)
AAT-974 19 nt Diana #2: 5'-GAGGACUCCACGUGGACC-3' (SEQ ID NO: 1469)
AAT-974 19 nt Diana #3: 5'-AGAGGACUCCACGUGGAC-3' (SEQ ID NO: 1667)

AAT-976 19 nt Diana #1: 5'-GACUUCCACGUGGACCAGG-3' (SEQ ID NO: 1272)
AAT-976 19 nt Diana #2: 5'-GGACUUCCACGUGGACCAG-3' (SEQ ID NO: 1470)
AAT-976 19 nt Diana #3: 5'-AGGACUUCCACGUGGACCA-3' (SEQ ID NO: 1668)
AAT-1025 19 nt Diana #1: 5'-GUUUAGGCAUGUUUAACAU-3' (SEQ ID NO: 1273)
AAT-1025 19 nt Diana #2: 5'-CGUUUAGGCAUGUUUAACA-3' (SEQ ID NO: 1471)
AAT-1025 19 nt Diana #3: 5'-GCGUUUAGGCAUGUUUAAC-3' (SEQ ID NO: 1669)
AAT-1026 19 nt Diana #1: 5'-UUUAGGCAUGUUUAACAUC-3' (SEQ ID NO: 1274)
AAT-1026 19 nt Diana #2: 5'-GUUUAGGCAUGUUUAACAU-3' (SEQ ID NO: 1472)
AAT-1026 19 nt Diana #3: 5'-CGUUUAGGCAUGUUUAACA-3' (SEQ ID NO: 1670)
AAT-1059 19 nt Diana #1: 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUG-3' (SEQ ID NO: 1275)
AAT-1059 19 nt Diana #2: 5'-AGCUGUCCAGCUGGGUGCU-3' (SEQ ID NO: 1473)
AAT-1059 19 nt Diana #3: 5'-AAGCUGUCCAGCUGGGUGC-3' (SEQ ID NO: 1671)
AAT-1060 19 nt Diana #1: 5'-CUGUCCAGCUGGGUGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1276)
AAT-1060 19 nt Diana #2: 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUG-3' (SEQ ID NO: 1474)
AAT-1060 19 nt Diana #3: 5'-AGCUGUCCAGCUGGGUGCU-3' (SEQ ID NO: 1672)
AAT-1095 19 nt Diana #1: 5'-CAAUGCCACCGCCAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 1277)
AAT-1095 19 nt Diana #2: 5'-GCAAUGCCACCGCCAUCUU-3' (SEQ ID NO: 1475)
AAT-1095 19 nt Diana #3: 5'-GGCAAUGCCACCGCCAUCU-3' (SEQ ID NO: 1673)
AAT-1096 19 nt Diana #1: 5'-AAUGCCACCGCCAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 1278)
AAT-1096 19 nt Diana #2: 5'-CAAUGCCACCGCCAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 1476)
AAT-1096 19 nt Diana #3: 5'-GCAAUGCCACCGCCAUCUU-3' (SEQ ID NO: 1674)
AAT-1100 19 nt Diana #1: 5'-CCACCGCCAUCUUCUCCU-3' (SEQ ID NO: 1279)
AAT-1100 19 nt Diana #2: 5'-GCCACCGCCAUCUUCUCC-3' (SEQ ID NO: 1477)
AAT-1100 19 nt Diana #3: 5'-UGCCACCGCCAUCUUCUUC-3' (SEQ ID NO: 1675)
AAT-1101 19 nt Diana #1: 5'-CACCGCCAUCUUCUCCUG-3' (SEQ ID NO: 1280)
AAT-1101 19 nt Diana #2: 5'-CCACCGCCAUCUUCUCCU-3' (SEQ ID NO: 1478)
AAT-1101 19 nt Diana #3: 5'-GCCACCGCCAUCUUCUCC-3' (SEQ ID NO: 1676)
AAT-1102 19 nt Diana #1: 5'-ACCGCCAUCUUCUCCUGC-3' (SEQ ID NO: 1281)
AAT-1102 19 nt Diana #2: 5'-CACCGCCAUCUUCUCCUG-3' (SEQ ID NO: 1479)
AAT-1102 19 nt Diana #3: 5'-CCACCGCCAUCUUCUCCU-3' (SEQ ID NO: 1677)
AAT-1103 19 nt Diana #1: 5'-CCGCCAUCUUCUCCUGCC-3' (SEQ ID NO: 1282)
AAT-1103 19 nt Diana #2: 5'-ACCGCCAUCUUCUCCUGC-3' (SEQ ID NO: 1480)
AAT-1103 19 nt Diana #3: 5'-CACCGCCAUCUUCUCCUG-3' (SEQ ID NO: 1678)
AAT-1104 19 nt Diana #1: 5'-CGCCAUCUUCUCCUGCCU-3' (SEQ ID NO: 1283)
AAT-1104 19 nt Diana #2: 5'-CCGCCAUCUUCUCCUGCC-3' (SEQ ID NO: 1481)
AAT-1104 19 nt Diana #3: 5'-ACCGCCAUCUUCUCCUGC-3' (SEQ ID NO: 1679)
AAT-1105 19 nt Diana #1: 5'-GCCAUCUUCUCCUGCCUG-3' (SEQ ID NO: 1284)
AAT-1105 19 nt Diana #2: 5'-CGCCAUCUUCUCCUGCCU-3' (SEQ ID NO: 1482)
AAT-1105 19 nt Diana #3: 5'-CCGCCAUCUUCUCCUGCC-3' (SEQ ID NO: 1680)
AAT-1108 19 nt Diana #1: 5'-AUCUUCUCCUGCCUGAUG-3' (SEQ ID NO: 1285)
AAT-1108 19 nt Diana #2: 5'-CAUCUUCUCCUGCCUGAU-3' (SEQ ID NO: 1483)

AAT-1108 19 nt Diana #3: 5'-CCAUCUUCUCCUGCCUGA-3' (SEQ ID NO: 1681)
AAT-1113 19 nt Diana #1: 5'-CUUCCUGCCUGAUGAGGGG-3' (SEQ ID NO: 1286)
AAT-1113 19 nt Diana #2: 5'-UCUCCUGCCUGAUGAGGG-3' (SEQ ID NO: 1484)
AAT-1113 19 nt Diana #3: 5'-UUCUCCUGCCUGAUGAGG-3' (SEQ ID NO: 1682)
AAT-1114 19 nt Diana #1: 5'-UCCUGCCUGAUGAGGGGA-3' (SEQ ID NO: 1287)
AAT-1114 19 nt Diana #2: 5'-CUUCCUGCCUGAUGAGGGG-3' (SEQ ID NO: 1485)
AAT-1114 19 nt Diana #3: 5'-UCUCCUGCCUGAUGAGGG-3' (SEQ ID NO: 1683)
AAT-1115 19 nt Diana #1: 5'-UCCUGCCUGAUGAGGGGAA-3' (SEQ ID NO: 1288)
AAT-1115 19 nt Diana #2: 5'-UCCUGCCUGAUGAGGGGA-3' (SEQ ID NO: 1486)
AAT-1115 19 nt Diana #3: 5'-CUUCCUGCCUGAUGAGGGG-3' (SEQ ID NO: 1684)
AAT-1116 19 nt Diana #1: 5'-CCUGCCUGAUGAGGGGAAA-3' (SEQ ID NO: 1289)
AAT-1116 19 nt Diana #2: 5'-UCCUGCCUGAUGAGGGGAA-3' (SEQ ID NO: 1487)
AAT-1116 19 nt Diana #3: 5'-UCCUGCCUGAUGAGGGGA-3' (SEQ ID NO: 1685)
AAT-1117 19 nt Diana #1: 5'-CUGCCUGAUGAGGGGAAAC-3' (SEQ ID NO: 1290)
AAT-1117 19 nt Diana #2: 5'-CCUGCCUGAUGAGGGGAAA-3' (SEQ ID NO: 1488)
AAT-1117 19 nt Diana #3: 5'-UCCUGCCUGAUGAGGGGAA-3' (SEQ ID NO: 1686)
AAT-1118 19 nt Diana #1: 5'-UGCCUGAUGAGGGGAAACU-3' (SEQ ID NO: 1291)
AAT-1118 19 nt Diana #2: 5'-CUGCCUGAUGAGGGGAAAC-3' (SEQ ID NO: 1489)
AAT-1118 19 nt Diana #3: 5'-CCUGCCUGAUGAGGGGAAA-3' (SEQ ID NO: 1687)
AAT-1139 19 nt Diana #1: 5'-AGCACCUGGAAAAUGAACU-3' (SEQ ID NO: 1292)
AAT-1139 19 nt Diana #2: 5'-CAGCACCUGGAAAAUGAAC-3' (SEQ ID NO: 1490)
AAT-1139 19 nt Diana #3: 5'-ACAGCACCUGGAAAAUGAA-3' (SEQ ID NO: 1688)
AAT-1140 19 nt Diana #1: 5'-GCACCUGGAAAAUGAACUC-3' (SEQ ID NO: 1293)
AAT-1140 19 nt Diana #2: 5'-AGCACCUGGAAAAUGAACU-3' (SEQ ID NO: 1491)
AAT-1140 19 nt Diana #3: 5'-CAGCACCUGGAAAAUGAAC-3' (SEQ ID NO: 1689)
AAT-1141 19 nt Diana #1: 5'-CACCUGGAAAAUGAACUCA-3' (SEQ ID NO: 1294)
AAT-1141 19 nt Diana #2: 5'-GCACCUGGAAAAUGAACUC-3' (SEQ ID NO: 1492)
AAT-1141 19 nt Diana #3: 5'-AGCACCUGGAAAAUGAACU-3' (SEQ ID NO: 1690)
AAT-1142 19 nt Diana #1: 5'-ACCUGGAAAAUGAACUCAC-3' (SEQ ID NO: 1295)
AAT-1142 19 nt Diana #2: 5'-CACCUGGAAAAUGAACUCA-3' (SEQ ID NO: 1493)
AAT-1142 19 nt Diana #3: 5'-GCACCUGGAAAAUGAACUC-3' (SEQ ID NO: 1691)
AAT-1143 19 nt Diana #1: 5'-CCUGGAAAAUGAACUCACC-3' (SEQ ID NO: 1296)
AAT-1143 19 nt Diana #2: 5'-ACCUGGAAAAUGAACUCAC-3' (SEQ ID NO: 1494)
AAT-1143 19 nt Diana #3: 5'-CACCUGGAAAAUGAACUCA-3' (SEQ ID NO: 1692)
AAT-1166 19 nt Diana #1: 5'-AUAUCAUCACCAAGUCCU-3' (SEQ ID NO: 1297)
AAT-1166 19 nt Diana #2: 5'-GAUAUCAUCACCAAGUCC-3' (SEQ ID NO: 1495)
AAT-1166 19 nt Diana #3: 5'-CGAUAUCAUCACCAAGUUC-3' (SEQ ID NO: 1693)
AAT-1167 19 nt Diana #1: 5'-UAUCAUCACCAAGUCCUG-3' (SEQ ID NO: 1298)
AAT-1167 19 nt Diana #2: 5'-AUAUCAUCACCAAGUCCU-3' (SEQ ID NO: 1496)
AAT-1167 19 nt Diana #3: 5'-GAUAUCAUCACCAAGUCC-3' (SEQ ID NO: 1694)
AAT-1168 19 nt Diana #1: 5'-AUAUCAUCACCAAGUCCUGG-3' (SEQ ID NO: 1299)

AAT-1168 19 nt Diana #2: 5'-UAUCAUCACCAAGUUCCUG-3' (SEQ ID NO: 1497)
AAT-1168 19 nt Diana #3: 5'-AUAUCAUCACCAAGUUCCU-3' (SEQ ID NO: 1695)
AAT-1169 19 nt Diana #1: 5'-UCAUCACCAAGUUCCUGGA-3' (SEQ ID NO: 1300)
AAT-1169 19 nt Diana #2: 5'-AUCAUCACCAAGUUCCUGG-3' (SEQ ID NO: 1498)
AAT-1169 19 nt Diana #3: 5'-UAUCAUCACCAAGUUCCUG-3' (SEQ ID NO: 1696)
AAT-1170 19 nt Diana #1: 5'-CAUCACCAAGUUCCUGGAA-3' (SEQ ID NO: 1301)
AAT-1170 19 nt Diana #2: 5'-UCAUCACCAAGUUCCUGGA-3' (SEQ ID NO: 1499)
AAT-1170 19 nt Diana #3: 5'-AUCAUCACCAAGUUCCUGG-3' (SEQ ID NO: 1697)
AAT-1171 19 nt Diana #1: 5'-AUCACCAAGUUCCUGGAAA-3' (SEQ ID NO: 1302)
AAT-1171 19 nt Diana #2: 5'-CAUCACCAAGUUCCUGGAA-3' (SEQ ID NO: 1500)
AAT-1171 19 nt Diana #3: 5'-UCAUCACCAAGUUCCUGGA-3' (SEQ ID NO: 1698)
AAT-1172 19 nt Diana #1: 5'-UCACCAAGUUCCUGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 1303)
AAT-1172 19 nt Diana #2: 5'-AUCACCAAGUUCCUGGAAA-3' (SEQ ID NO: 1501)
AAT-1172 19 nt Diana #3: 5'-CAUCACCAAGUUCCUGGAA-3' (SEQ ID NO: 1699)
AAT-1173 19 nt Diana #1: 5'-CACCAAGUUCCUGGAAAAU-3' (SEQ ID NO: 1304)
AAT-1173 19 nt Diana #2: 5'-UCACCAAGUUCCUGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 1502)
AAT-1173 19 nt Diana #3: 5'-AUCACCAAGUUCCUGGAAA-3' (SEQ ID NO: 1700)
AAT-1174 19 nt Diana #1: 5'-ACCAAGUUCCUGGAAAAUG-3' (SEQ ID NO: 1305)
AAT-1174 19 nt Diana #2: 5'-CACCAAGUUCCUGGAAAAU-3' (SEQ ID NO: 1503)
AAT-1174 19 nt Diana #3: 5'-UCACCAAGUUCCUGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 1701)
AAT-1175 19 nt Diana #1: 5'-CCAAGUUCCUGGAAAAUGA-3' (SEQ ID NO: 1306)
AAT-1175 19 nt Diana #2: 5'-ACCAAGUUCCUGGAAAAUG-3' (SEQ ID NO: 1504)
AAT-1175 19 nt Diana #3: 5'-CACCAAGUUCCUGGAAAAU-3' (SEQ ID NO: 1702)
AAT-1286 19 nt Diana #1: 5'-AGGUCUUCAGCAAUGGGGC-3' (SEQ ID NO: 1307)
AAT-1286 19 nt Diana #2: 5'-AAGGUCUUCAGCAAUGGGG-3' (SEQ ID NO: 1505)
AAT-1286 19 nt Diana #3: 5'-UAAGGUCUUCAGCAAUGGG-3' (SEQ ID NO: 1703)
AAT-1296 19 nt Diana #1: 5'-CAAUGGGGCUGACCUCUCC-3' (SEQ ID NO: 1308)
AAT-1296 19 nt Diana #2: 5'-GCAAUGGGGCUGACCUCUC-3' (SEQ ID NO: 1506)
AAT-1296 19 nt Diana #3: 5'-AGCAAUGGGGCUGACCUCU-3' (SEQ ID NO: 1704)
AAT-1297 19 nt Diana #1: 5'-AAUGGGGCUGACCUCUCCG-3' (SEQ ID NO: 1309)
AAT-1297 19 nt Diana #2: 5'-CAAUGGGGCUGACCUCUCC-3' (SEQ ID NO: 1507)
AAT-1297 19 nt Diana #3: 5'-GCAAUGGGGCUGACCUCUC-3' (SEQ ID NO: 1705)
AAT-1298 19 nt Diana #1: 5'-AUGGGGCUGACCUCUCCGG-3' (SEQ ID NO: 1310)
AAT-1298 19 nt Diana #2: 5'-AAUGGGGCUGACCUCUCCG-3' (SEQ ID NO: 1508)
AAT-1298 19 nt Diana #3: 5'-CAAUGGGGCUGACCUCUCC-3' (SEQ ID NO: 1706)
AAT-1324 19 nt Diana #1: 5'-GAGGAGGCACCCUGAAGC-3' (SEQ ID NO: 1311)
AAT-1324 19 nt Diana #2: 5'-AGAGGAGGCACCCUGAAG-3' (SEQ ID NO: 1509)
AAT-1324 19 nt Diana #3: 5'-CAGAGGAGGCACCCUGAA-3' (SEQ ID NO: 1707)
AAT-1326 19 nt Diana #1: 5'-GGAGGCACCCUGAAGCUC-3' (SEQ ID NO: 1312)
AAT-1326 19 nt Diana #2: 5'-AGGAGGCACCCUGAAGCU-3' (SEQ ID NO: 1510)
AAT-1326 19 nt Diana #3: 5'-GAGGAGGCACCCUGAAGC-3' (SEQ ID NO: 1708)

AAT-1336 19 nt Diana #1: 5'-CUGAAGCUCUCCAAGGCCG-3' (SEQ ID NO: 1313)
AAT-1336 19 nt Diana #2: 5'-CCUGAAGCUCUCCAAGGCC-3' (SEQ ID NO: 1511)
AAT-1336 19 nt Diana #3: 5'-CCCUGAAGCUCUCCAAGGC-3' (SEQ ID NO: 1709)
AAT-1353 19 nt Diana #1: 5'-CGUGCAUAAGGCUGUGCUG-3' (SEQ ID NO: 1314)
AAT-1353 19 nt Diana #2: 5'-CCGUGCAUAAGGCUGUGCU-3' (SEQ ID NO: 1512)
AAT-1353 19 nt Diana #3: 5'-GCCGUGCAUAAGGCUGUGC-3' (SEQ ID NO: 1710)
AAT-1354 19 nt Diana #1: 5'-GUGCAUAAGGCUGUGCUGA-3' (SEQ ID NO: 1315)
AAT-1354 19 nt Diana #2: 5'-CGUGCAUAAGGCUGUGCUG-3' (SEQ ID NO: 1513)
AAT-1354 19 nt Diana #3: 5'-CCGUGCAUAAGGCUGUGCU-3' (SEQ ID NO: 1711)
AAT-1355 19 nt Diana #1: 5'-UGCAUAAGGCUGUGCUGAC-3' (SEQ ID NO: 1316)
AAT-1355 19 nt Diana #2: 5'-GUGCAUAAGGCUGUGCUGA-3' (SEQ ID NO: 1514)
AAT-1355 19 nt Diana #3: 5'-CGUGCAUAAGGCUGUGCUG-3' (SEQ ID NO: 1712)
AAT-1356 19 nt Diana #1: 5'-GCAUAAGGCUGUGCUGACC-3' (SEQ ID NO: 1317)
AAT-1356 19 nt Diana #2: 5'-UGCAUAAGGCUGUGCUGAC-3' (SEQ ID NO: 1515)
AAT-1356 19 nt Diana #3: 5'-GUGCAUAAGGCUGUGCUGA-3' (SEQ ID NO: 1713)
AAT-1357 19 nt Diana #1: 5'-CAUAAGGCUGUGCUGACCA-3' (SEQ ID NO: 1318)
AAT-1357 19 nt Diana #2: 5'-GCAUAAGGCUGUGCUGACC-3' (SEQ ID NO: 1516)
AAT-1357 19 nt Diana #3: 5'-UGCAUAAGGCUGUGCUGAC-3' (SEQ ID NO: 1714)
AAT-1358 19 nt Diana #1: 5'-AUAAGGCUGUGCUGACCAU-3' (SEQ ID NO: 1319)
AAT-1358 19 nt Diana #2: 5'-CAUAAGGCUGUGCUGACCA-3' (SEQ ID NO: 1517)
AAT-1358 19 nt Diana #3: 5'-GCAUAAGGCUGUGCUGACC-3' (SEQ ID NO: 1715)
AAT-1359 19 nt Diana #1: 5'-UAAGGCUGUGCUGACCAUC-3' (SEQ ID NO: 1320)
AAT-1359 19 nt Diana #2: 5'-AUAAGGCUGUGCUGACCAU-3' (SEQ ID NO: 1518)
AAT-1359 19 nt Diana #3: 5'-CAUAAGGCUGUGCUGACCA-3' (SEQ ID NO: 1716)
AAT-1360 19 nt Diana #1: 5'-AAGGCUGUGCUGACCAUCG-3' (SEQ ID NO: 1321)
AAT-1360 19 nt Diana #2: 5'-UAAGGCUGUGCUGACCAUC-3' (SEQ ID NO: 1519)
AAT-1360 19 nt Diana #3: 5'-AUAAGGCUGUGCUGACCAU-3' (SEQ ID NO: 1717)
AAT-1361 19 nt Diana #1: 5'-AGGCUGUGCUGACCAUCGA-3' (SEQ ID NO: 1322)
AAT-1361 19 nt Diana #2: 5'-AAGGCUGUGCUGACCAUCG-3' (SEQ ID NO: 1520)
AAT-1361 19 nt Diana #3: 5'-UAAGGCUGUGCUGACCAUC-3' (SEQ ID NO: 1718)
AAT-1390 19 nt Diana #1: 5'-ACUGAAGCUGCUGGGGCCA-3' (SEQ ID NO: 1323)
AAT-1390 19 nt Diana #2: 5'-GACUGAAGCUGCUGGGGCC-3' (SEQ ID NO: 1521)
AAT-1390 19 nt Diana #3: 5'-GGACUGAAGCUGCUGGGGCC-3' (SEQ ID NO: 1719)
AAT-1391 19 nt Diana #1: 5'-CUGAAGCUGCUGGGGCCAU-3' (SEQ ID NO: 1324)
AAT-1391 19 nt Diana #2: 5'-ACUGAAGCUGCUGGGGCCA-3' (SEQ ID NO: 1522)
AAT-1391 19 nt Diana #3: 5'-GACUGAAGCUGCUGGGGCC-3' (SEQ ID NO: 1720)
AAT-1392 19 nt Diana #1: 5'-UGAAGCUGCUGGGGCCAUG-3' (SEQ ID NO: 1325)
AAT-1392 19 nt Diana #2: 5'-CUGAAGCUGCUGGGGCCAU-3' (SEQ ID NO: 1523)
AAT-1392 19 nt Diana #3: 5'-ACUGAAGCUGCUGGGGCCA-3' (SEQ ID NO: 1721)
AAT-1393 19 nt Diana #1: 5'-GAAGCUGCUGGGGCCAUGU-3' (SEQ ID NO: 1326)
AAT-1393 19 nt Diana #2: 5'-UGAAGCUGCUGGGGCCAUG-3' (SEQ ID NO: 1524)

AAT-1393 19 nt Diana #3: 5'-CUGAAGCUGCUGGGGCCAU-3' (SEQ ID NO: 1722)
AAT-1394 19 nt Diana #1: 5'-AAGCUGCUGGGGCCAUGUU-3' (SEQ ID NO: 1327)
AAT-1394 19 nt Diana #2: 5'-GAAGCUGCUGGGGCCAUGU-3' (SEQ ID NO: 1525)
AAT-1394 19 nt Diana #3: 5'-UGAAGCUGCUGGGGCCAUG-3' (SEQ ID NO: 1723)
AAT-1395 19 nt Diana #1: 5'-AGCUGCUGGGGCCAUGUUU-3' (SEQ ID NO: 1328)
AAT-1395 19 nt Diana #2: 5'-AAGCUGCUGGGGCCAUGUU-3' (SEQ ID NO: 1526)
AAT-1395 19 nt Diana #3: 5'-GAAGCUGCUGGGGCCAUGU-3' (SEQ ID NO: 1724)
AAT-1405 19 nt Diana #1: 5'-GCCAUGUUUUUAGAGGCCA-3' (SEQ ID NO: 1329)
AAT-1405 19 nt Diana #2: 5'-GGCCAUGUUUUUAGAGGCC-3' (SEQ ID NO: 1527)
AAT-1405 19 nt Diana #3: 5'-GGGCCAUGUUUUUAGAGGC-3' (SEQ ID NO: 1725)
AAT-1406 19 nt Diana #1: 5'-CCAUGUUUUUAGAGGCCAU-3' (SEQ ID NO: 1330)
AAT-1406 19 nt Diana #2: 5'-GCCAUGUUUUUAGAGGCCA-3' (SEQ ID NO: 1528)
AAT-1406 19 nt Diana #3: 5'-GGCCAUGUUUUUAGAGGCC-3' (SEQ ID NO: 1726)
AAT-1407 19 nt Diana #1: 5'-CAUGUUUUUAGAGGCCAU-3' (SEQ ID NO: 1331)
AAT-1407 19 nt Diana #2: 5'-CCAUGUUUUUAGAGGCCAU-3' (SEQ ID NO: 1529)
AAT-1407 19 nt Diana #3: 5'-GCCAUGUUUUUAGAGGCCA-3' (SEQ ID NO: 1727)
AAT-1408 19 nt Diana #1: 5'-AUGUUUUUAGAGGCCAUAC-3' (SEQ ID NO: 1332)
AAT-1408 19 nt Diana #2: 5'-CAUGUUUUUAGAGGCCAU-3' (SEQ ID NO: 1530)
AAT-1408 19 nt Diana #3: 5'-CCAUGUUUUUAGAGGCCAU-3' (SEQ ID NO: 1728)
AAT-1409 19 nt Diana #1: 5'-UGUUUUUAGAGGCCAUACC-3' (SEQ ID NO: 1333)
AAT-1409 19 nt Diana #2: 5'-AUGUUUUUAGAGGCCAUAC-3' (SEQ ID NO: 1531)
AAT-1409 19 nt Diana #3: 5'-CAUGUUUUUAGAGGCCAU-3' (SEQ ID NO: 1729)
AAT-1410 19 nt Diana #1: 5'-GUUUUUUAGAGGCCAUACCC-3' (SEQ ID NO: 1334)
AAT-1410 19 nt Diana #2: 5'-UGUUUUUAGAGGCCAUACC-3' (SEQ ID NO: 1532)
AAT-1410 19 nt Diana #3: 5'-AUGUUUUUAGAGGCCAUAC-3' (SEQ ID NO: 1730)
AAT-1411 19 nt Diana #1: 5'-UUUUUAGAGGCCAUACCCA-3' (SEQ ID NO: 1335)
AAT-1411 19 nt Diana #2: 5'-GUUUUUUAGAGGCCAUACCC-3' (SEQ ID NO: 1533)
AAT-1411 19 nt Diana #3: 5'-UGUUUUUAGAGGCCAUACC-3' (SEQ ID NO: 1731)
AAT-1412 19 nt Diana #1: 5'-UUUUAGAGGCCAUACCCA-3' (SEQ ID NO: 1336)
AAT-1412 19 nt Diana #2: 5'-UUUUUAGAGGCCAUACCCA-3' (SEQ ID NO: 1534)
AAT-1412 19 nt Diana #3: 5'-GUUUUUUAGAGGCCAUACCC-3' (SEQ ID NO: 1732)
AAT-1413 19 nt Diana #1: 5'-UUUAGAGGCCAUACCCAUG-3' (SEQ ID NO: 1337)
AAT-1413 19 nt Diana #2: 5'-UUUUAGAGGCCAUACCCA-3' (SEQ ID NO: 1535)
AAT-1413 19 nt Diana #3: 5'-UUUUUAGAGGCCAUACCCA-3' (SEQ ID NO: 1733)
AAT-1414 19 nt Diana #1: 5'-UUAGAGGCCAUACCCAUGU-3' (SEQ ID NO: 1338)
AAT-1414 19 nt Diana #2: 5'-UUUAGAGGCCAUACCCAUG-3' (SEQ ID NO: 1536)
AAT-1414 19 nt Diana #3: 5'-UUUUAGAGGCCAUACCCA-3' (SEQ ID NO: 1734)
AAT-1415 19 nt Diana #1: 5'-UAGAGGCCAUACCCAUGUC-3' (SEQ ID NO: 1339)
AAT-1415 19 nt Diana #2: 5'-UUAGAGGCCAUACCCAUGU-3' (SEQ ID NO: 1537)
AAT-1415 19 nt Diana #3: 5'-UUUAGAGGCCAUACCCAUG-3' (SEQ ID NO: 1735)
AAT-1416 19 nt Diana #1: 5'-AGAGGCCAUACCCAUGUCU-3' (SEQ ID NO: 1340)

AAT-1416 19 nt Diana #2: 5'-UAGAGGCCAUACCCAUGUC-3' (SEQ ID NO: 1538)
AAT-1416 19 nt Diana #3: 5'-UUAGAGGCCAUACCCAUGU-3' (SEQ ID NO: 1736)
AAT-1452 19 nt Diana #1: 5'-GUUCAACAAACCCUUUGUC-3' (SEQ ID NO: 1341)
AAT-1452 19 nt Diana #2: 5'-AGUUCAACAAACCCUUUGU-3' (SEQ ID NO: 1539)
AAT-1452 19 nt Diana #3: 5'-AAGUUCAACAAACCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 1737)
AAT-1453 19 nt Diana #1: 5'-UUCAACAAACCCUUUGUCU-3' (SEQ ID NO: 1342)
AAT-1453 19 nt Diana #2: 5'-GUUCAACAAACCCUUUGUC-3' (SEQ ID NO: 1540)
AAT-1453 19 nt Diana #3: 5'-AGUUCAACAAACCCUUUGU-3' (SEQ ID NO: 1738)
AAT-1454 19 nt Diana #1: 5'-UCAACAAACCCUUUGUCUU-3' (SEQ ID NO: 1343)
AAT-1454 19 nt Diana #2: 5'-UUCAACAAACCCUUUGUCU-3' (SEQ ID NO: 1541)
AAT-1454 19 nt Diana #3: 5'-GUUCAACAAACCCUUUGUC-3' (SEQ ID NO: 1739)
AAT-1455 19 nt Diana #1: 5'-CAACAAACCCUUUGUCUUC-3' (SEQ ID NO: 1344)
AAT-1455 19 nt Diana #2: 5'-UCAACAAACCCUUUGUCUU-3' (SEQ ID NO: 1542)
AAT-1455 19 nt Diana #3: 5'-UUCAACAAACCCUUUGUCU-3' (SEQ ID NO: 1740)
AAT-1456 19 nt Diana #1: 5'-AACAAACCCUUUGUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 1345)
AAT-1456 19 nt Diana #2: 5'-CAACAAACCCUUUGUCUUC-3' (SEQ ID NO: 1543)
AAT-1456 19 nt Diana #3: 5'-UCAACAAACCCUUUGUCUU-3' (SEQ ID NO: 1741)
AAT-1457 19 nt Diana #1: 5'-ACAAACCCUUUGUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 1346)
AAT-1457 19 nt Diana #2: 5'-AACAAACCCUUUGUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 1544)
AAT-1457 19 nt Diana #3: 5'-CAACAAACCCUUUGUCUUC-3' (SEQ ID NO: 1742)
AAT-1458 19 nt Diana #1: 5'-CAAACCCUUUGUCUUCUUA-3' (SEQ ID NO: 1347)
AAT-1458 19 nt Diana #2: 5'-ACAAACCCUUUGUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 1545)
AAT-1458 19 nt Diana #3: 5'-AACAAACCCUUUGUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 1743)
AAT-1459 19 nt Diana #1: 5'-AAACCCUUUGUCUUCUUA-3' (SEQ ID NO: 1348)
AAT-1459 19 nt Diana #2: 5'-CAAACCCUUUGUCUUCUUA-3' (SEQ ID NO: 1546)
AAT-1459 19 nt Diana #3: 5'-ACAAACCCUUUGUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 1744)
AAT-1460 19 nt Diana #1: 5'-AACCCUUUGUCUUCUUAU-3' (SEQ ID NO: 1349)
AAT-1460 19 nt Diana #2: 5'-AAACCCUUUGUCUUCUUA-3' (SEQ ID NO: 1547)
AAT-1460 19 nt Diana #3: 5'-CAAACCCUUUGUCUUCUUA-3' (SEQ ID NO: 1745)
AAT-1489 19 nt Diana #1: 5'-AAUACCAAGUCUCCCCUCU-3' (SEQ ID NO: 1350)
AAT-1489 19 nt Diana #2: 5'-AAAUACCAAGUCUCCCCUC-3' (SEQ ID NO: 1548)
AAT-1489 19 nt Diana #3: 5'-AAAAUACCAAGUCUCCCCU-3' (SEQ ID NO: 1746)
AAT-1490 19 nt Diana #1: 5'-AUACCAAGUCUCCCCUCUU-3' (SEQ ID NO: 1351)
AAT-1490 19 nt Diana #2: 5'-AAUACCAAGUCUCCCCUCU-3' (SEQ ID NO: 1549)
AAT-1490 19 nt Diana #3: 5'-AAAUACCAAGUCUCCCCUC-3' (SEQ ID NO: 1747)
AAT-1491 19 nt Diana #1: 5'-UACCAAGUCUCCCCUCUUC-3' (SEQ ID NO: 1352)
AAT-1491 19 nt Diana #2: 5'-AUACCAAGUCUCCCCUCUU-3' (SEQ ID NO: 1550)
AAT-1491 19 nt Diana #3: 5'-AAUACCAAGUCUCCCCUCU-3' (SEQ ID NO: 1748)
AAT-1492 19 nt Diana #1: 5'-ACCAAGUCUCCCCUCUUA-3' (SEQ ID NO: 1353)
AAT-1492 19 nt Diana #2: 5'-UACCAAGUCUCCCCUCUUC-3' (SEQ ID NO: 1551)
AAT-1492 19 nt Diana #3: 5'-AUACCAAGUCUCCCCUCUU-3' (SEQ ID NO: 1749)

AAT-1493 19 nt Diana #1: 5'-CCAAGUCUCCCCUCUUCAU-3' (SEQ ID NO: 1354)
AAT-1493 19 nt Diana #2: 5'-ACCAAGUCUCCCCUCUUCA-3' (SEQ ID NO: 1552)
AAT-1493 19 nt Diana #3: 5'-UACCAAGUCUCCCCUCUUC-3' (SEQ ID NO: 1750)
AAT-1494 19 nt Diana #1: 5'-CAAGUCUCCCCUCUUCAUG-3' (SEQ ID NO: 1355)
AAT-1494 19 nt Diana #2: 5'-CCAAGUCUCCCCUCUUCAU-3' (SEQ ID NO: 1553)
AAT-1494 19 nt Diana #3: 5'-ACCAAGUCUCCCCUCUUCA-3' (SEQ ID NO: 1751)
AAT-1495 19 nt Diana #1: 5'-AAGUCUCCCCUCUUCAUGG-3' (SEQ ID NO: 1356)
AAT-1495 19 nt Diana #2: 5'-CAAGUCUCCCCUCUUCAUG-3' (SEQ ID NO: 1554)
AAT-1495 19 nt Diana #3: 5'-CCAAGUCUCCCCUCUUCAU-3' (SEQ ID NO: 1752)
AAT-1496 19 nt Diana #1: 5'-AGUCUCCCCUCUUCAUGGG-3' (SEQ ID NO: 1357)
AAT-1496 19 nt Diana #2: 5'-AAGUCUCCCCUCUUCAUGG-3' (SEQ ID NO: 1555)
AAT-1496 19 nt Diana #3: 5'-CAAGUCUCCCCUCUUCAUG-3' (SEQ ID NO: 1753)
AAT-1497 19 nt Diana #1: 5'-GUCUCCCCUCUUCAUGGGA-3' (SEQ ID NO: 1358)
AAT-1497 19 nt Diana #2: 5'-AGUCUCCCCUCUUCAUGGG-3' (SEQ ID NO: 1556)
AAT-1497 19 nt Diana #3: 5'-AAGUCUCCCCUCUUCAUGG-3' (SEQ ID NO: 1754)
AAT-1499 19 nt Diana #1: 5'-CUCCCCUCUUCAUGGGAAA-3' (SEQ ID NO: 1359)
AAT-1499 19 nt Diana #2: 5'-UCUCCCCUCUUCAUGGGAA-3' (SEQ ID NO: 1557)
AAT-1499 19 nt Diana #3: 5'-GUCUCCCCUCUUCAUGGGA-3' (SEQ ID NO: 1755)
AAT-1501 19 nt Diana #1: 5'-CCCCUCUUCAUGGGAAAAG-3' (SEQ ID NO: 1360)
AAT-1501 19 nt Diana #2: 5'-UCCCCUCUUCAUGGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 1558)
AAT-1501 19 nt Diana #3: 5'-CUCCCCUCUUCAUGGGAAA-3' (SEQ ID NO: 1756)
AAT-1502 19 nt Diana #1: 5'-CCCUCUUCAUGGGAAAAGU-3' (SEQ ID NO: 1361)
AAT-1502 19 nt Diana #2: 5'-CCCCUCUUCAUGGGAAAAG-3' (SEQ ID NO: 1559)
AAT-1502 19 nt Diana #3: 5'-UCCCCUCUUCAUGGGAAAA-3' (SEQ ID NO: 1757)
AAT-1503 19 nt Diana #1: 5'-CCUCUUCAUGGGAAAAGUG-3' (SEQ ID NO: 1362)
AAT-1503 19 nt Diana #2: 5'-CCCUCUUCAUGGGAAAAGU-3' (SEQ ID NO: 1560)
AAT-1503 19 nt Diana #3: 5'-CCCCUCUUCAUGGGAAAAG-3' (SEQ ID NO: 1758)
AAT-1504 19 nt Diana #1: 5'-CUCUUCAUGGGAAAAGUGG-3' (SEQ ID NO: 1363)
AAT-1504 19 nt Diana #2: 5'-CCUCUUCAUGGGAAAAGUG-3' (SEQ ID NO: 1561)
AAT-1504 19 nt Diana #3: 5'-CCCUCUUCAUGGGAAAAGU-3' (SEQ ID NO: 1759)
AAT-1505 19 nt Diana #1: 5'-UCUUCAUGGGAAAAGUGGU-3' (SEQ ID NO: 1364)
AAT-1505 19 nt Diana #2: 5'-CUCUUCAUGGGAAAAGUGG-3' (SEQ ID NO: 1562)
AAT-1505 19 nt Diana #3: 5'-CCUCUUCAUGGGAAAAGUG-3' (SEQ ID NO: 1760)
AAT-1506 19 nt Diana #1: 5'-CUUCAUGGGAAAAGUGGUG-3' (SEQ ID NO: 1365)
AAT-1506 19 nt Diana #2: 5'-UCUUCAUGGGAAAAGUGGU-3' (SEQ ID NO: 1563)
AAT-1506 19 nt Diana #3: 5'-CUCUUCAUGGGAAAAGUGG-3' (SEQ ID NO: 1761)
AAT-1507 19 nt Diana #1: 5'-UUCAUGGGAAAAGUGGUGA-3' (SEQ ID NO: 1366)
AAT-1507 19 nt Diana #2: 5'-CUUCAUGGGAAAAGUGGUG-3' (SEQ ID NO: 1564)
AAT-1507 19 nt Diana #3: 5'-UCUUCAUGGGAAAAGUGGU-3' (SEQ ID NO: 1762)
AAT-1508 19 nt Diana #1: 5'-UCAUGGGAAAAGUGGUGAA-3' (SEQ ID NO: 1367)
AAT-1508 19 nt Diana #2: 5'-UUCAUGGGAAAAGUGGUGA-3' (SEQ ID NO: 1565)

AAT-1508 19 nt Diana #3: 5'-CUUCAUGGGAAAAGUGGUG-3' (SEQ ID NO: 1763)
AAT-1509 19 nt Diana #1: 5'-CAUGGGAAAAGUGGUGAAU-3' (SEQ ID NO: 1368)
AAT-1509 19 nt Diana #2: 5'-UCAUGGGAAAAGUGGUGAA-3' (SEQ ID NO: 1566)
AAT-1509 19 nt Diana #3: 5'-UUCAUGGGAAAAGUGGUGA-3' (SEQ ID NO: 1764)
AAT-1510 19 nt Diana #1: 5'-AUGGGAAAAGUGGUGAAUC-3' (SEQ ID NO: 1369)
AAT-1510 19 nt Diana #2: 5'-CAUGGGAAAAGUGGUGAAU-3' (SEQ ID NO: 1567)
AAT-1510 19 nt Diana #3: 5'-UCAUGGGAAAAGUGGUGAA-3' (SEQ ID NO: 1765)
AAT-1511 19 nt Diana #1: 5'-UGGGAAAAGUGGUGAAUCC-3' (SEQ ID NO: 1370)
AAT-1511 19 nt Diana #2: 5'-AUGGGAAAAGUGGUGAAUC-3' (SEQ ID NO: 1568)
AAT-1511 19 nt Diana #3: 5'-CAUGGGAAAAGUGGUGAAU-3' (SEQ ID NO: 1766)
AAT-1512 19 nt Diana #1: 5'-GGGAAAAGUGGUGAAUCCC-3' (SEQ ID NO: 1371)
AAT-1512 19 nt Diana #2: 5'-UGGGAAAAGUGGUGAAUCC-3' (SEQ ID NO: 1569)
AAT-1512 19 nt Diana #3: 5'-AUGGGAAAAGUGGUGAAUC-3' (SEQ ID NO: 1767)
AAT-1513 19 nt Diana #1: 5'-GGAAAAGUGGUGAAUCCCA-3' (SEQ ID NO: 1372)
AAT-1513 19 nt Diana #2: 5'-GGGAAAAGUGGUGAAUCCC-3' (SEQ ID NO: 1570)
AAT-1513 19 nt Diana #3: 5'-UGGGAAAAGUGGUGAAUCC-3' (SEQ ID NO: 1768)
AAT-1514 19 nt Diana #1: 5'-GAAAAGUGGUGAAUCCCAC-3' (SEQ ID NO: 1373)
AAT-1514 19 nt Diana #2: 5'-GGAAAAGUGGUGAAUCCCA-3' (SEQ ID NO: 1571)
AAT-1514 19 nt Diana #3: 5'-GGGAAAAGUGGUGAAUCCC-3' (SEQ ID NO: 1769)
AAT-1515 19 nt Diana #1: 5'-AAAAGUGGUGAAUCCCACC-3' (SEQ ID NO: 1374)
AAT-1515 19 nt Diana #2: 5'-GAAAAGUGGUGAAUCCCAC-3' (SEQ ID NO: 1572)
AAT-1515 19 nt Diana #3: 5'-GGAAAAGUGGUGAAUCCCA-3' (SEQ ID NO: 1770)
AAT-1516 19 nt Diana #1: 5'-AAAGUGGUGAAUCCCACCC-3' (SEQ ID NO: 1375)
AAT-1516 19 nt Diana #2: 5'-AAAAGUGGUGAAUCCCACC-3' (SEQ ID NO: 1573)
AAT-1516 19 nt Diana #3: 5'-GAAAAGUGGUGAAUCCCAC-3' (SEQ ID NO: 1771)
AAT-1517 19 nt Diana #1: 5'-AAGUGGUGAAUCCCACCCA-3' (SEQ ID NO: 1376)
AAT-1517 19 nt Diana #2: 5'-AAAGUGGUGAAUCCCACCC-3' (SEQ ID NO: 1574)
AAT-1517 19 nt Diana #3: 5'-AAAAGUGGUGAAUCCCACC-3' (SEQ ID NO: 1772)
AAT-2872 19 nt Diana #1: 5'-CGAUAGUUCAAAAUGGUGA-3' (SEQ ID NO: 1377)
AAT-2872 19 nt Diana #2: 5'-UCGAUAGUUCAAAAUGGUG-3' (SEQ ID NO: 1575)
AAT-2872 19 nt Diana #3: 5'-UUCGAUAGUUCAAAAUGGU-3' (SEQ ID NO: 1773)
AAT-2880 19 nt Diana #1: 5'-CAAAAUGGUGAAAUUAGCA-3' (SEQ ID NO: 1378)
AAT-2880 19 nt Diana #2: 5'-UCAAAAUGGUGAAAUUAGC-3' (SEQ ID NO: 1576)
AAT-2880 19 nt Diana #3: 5'-UUCAAAAUGGUGAAAUUAG-3' (SEQ ID NO: 1774)
AAT-3167 19 nt Diana #1: 5'-UUGGUAUGAUGUUAAGUU-3' (SEQ ID NO: 1379)
AAT-3167 19 nt Diana #2: 5'-GUUGGUAUGAUGUUAAGU-3' (SEQ ID NO: 1577)
AAT-3167 19 nt Diana #3: 5'-AGUUGGUAUGAUGUUAAG-3' (SEQ ID NO: 1775)
AAT-3169 19 nt Diana #1: 5'-GGUAUGAUGUUAAGUUAG-3' (SEQ ID NO: 1380)
AAT-3169 19 nt Diana #2: 5'-UGGUAUGAUGUUAAGUUA-3' (SEQ ID NO: 1578)
AAT-3169 19 nt Diana #3: 5'-UUGGUAUGAUGUUAAGUU-3' (SEQ ID NO: 1776)
AAT-3170 19 nt Diana #1: 5'-GUAUGAUGUUAAGUUAGA-3' (SEQ ID NO: 1381)

AAT-3170 19 nt Diana #2: 5'-GGUAUGAUGUUCAAGUUAG-3' (SEQ ID NO: 1579)
 AAT-3170 19 nt Diana #3: 5'-UGGUAUGAUGUUCAAGUUA-3' (SEQ ID NO: 1777)
 AAT-3172 19 nt Diana #1: 5'-AUGAUGUUCAAGUUAGUA-3' (SEQ ID NO: 1382)
 AAT-3172 19 nt Diana #2: 5'-UAUGAUGUUCAAGUUAGAU-3' (SEQ ID NO: 1580)
 AAT-3172 19 nt Diana #3: 5'-GUAUGAUGUUCAAGUUAGA-3' (SEQ ID NO: 1778)
 AAT-3175 19 nt Diana #1: 5'-AUGUUCAAGUUAGAUACA-3' (SEQ ID NO: 1383)
 AAT-3175 19 nt Diana #2: 5'-GAUGUUCAAGUUAGUAAC-3' (SEQ ID NO: 1581)
 AAT-3175 19 nt Diana #3: 5'-UGAUGUUCAAGUUAGUAA-3' (SEQ ID NO: 1779)
 AAT-3180 19 nt Diana #1: 5'-CAAGUUAGUAACAAAAUG-3' (SEQ ID NO: 1384)
 AAT-3180 19 nt Diana #2: 5'-UCAAGUUAGUAACAAAAU-3' (SEQ ID NO: 1582)
 AAT-3180 19 nt Diana #3: 5'-UUCAAGUUAGUAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 1780)
 AAT-3181 19 nt Diana #1: 5'-AAGUUAGUAACAAAAUGU-3' (SEQ ID NO: 1385)
 AAT-3181 19 nt Diana #2: 5'-CAAGUUAGUAACAAAAUG-3' (SEQ ID NO: 1583)
 AAT-3181 19 nt Diana #3: 5'-UCAAGUUAGUAACAAAAU-3' (SEQ ID NO: 1781)
 AAT-3182 19 nt Diana #1: 5'-AGUUAGUAACAAAAUGUU-3' (SEQ ID NO: 1386)
 AAT-3182 19 nt Diana #2: 5'-AAGUUAGUAACAAAAUGU-3' (SEQ ID NO: 1584)
 AAT-3182 19 nt Diana #3: 5'-CAAGUUAGUAACAAAAUG-3' (SEQ ID NO: 1782)

Tabla 7: Agentes de ARN^{ic}D anti- α -1 antitripsina humanos adicionales (asimétricos)

5'-GCGUUUAGGCAUGUUUACAUCcag-3' (SEQ ID NO: 1783)
 3'-UUCGCAAAUCCGUACAAUUGUAGGUC-5' (SEQ ID NO: 1814)
 AAT-1023 Diana: 5'-AAGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAG-3' (SEQ ID NO: 1845)

5'-CGUUUAGGCAUGUUUAACAUCcAgc-3' (SEQ ID NO: 1784)
 3'-UCGCAAAUCCGUACAAUUGUAGGUCG-5' (SEQ ID NO: 1815)
 AAT-1024 Diana: 5'-AGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGC-3' (SEQ ID NO: 1846)

5'-GGCCAUUUUUUAGAGGCCAUACcc-3' (SEQ ID NO: 1785)
 3'-CCCCGGUACAAAAUCCCGGUAGUGG-5' (SEQ ID NO: 1816)
 AAT-1404 Diana: 5'-GGGGCCATGTTTTAGAGGCCATACCC-3' (SEQ ID NO: 1847)

5'-ACCCUUUGUCUUCUUAUGAUUGaa-3' (SEQ ID NO: 1786)
 3'-UUUGGGAACAGAAGAAUACUAACUU-5' (SEQ ID NO: 1817)
 AAT-1461 Diana: 5'-AACCCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAA-3' (SEQ ID NO: 1848)

5'-CCCUUUUGUCUUCUUAUGAUUGAac-3' (SEQ ID NO: 1787)
 3'-UUGGGAACAGAAGAAUACUAACUUG-5' (SEQ ID NO: 1818)
 AAT-1462 Diana: 5'-AACCCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAAC-3' (SEQ ID NO: 1849)

5'-CCUUUGUCUUCUUAUGAUUGAAca-3' (SEQ ID NO: 1788)
 3'-UGGGAAACAGAAGAAUACUAACUUGU-5' (SEQ ID NO: 1819)

AAT-1463 Diana: 5'-ACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACA-3' (SEQ ID NO: 1850)

5'-CUUUUGUCUUCUUAUGAUUGAACaa-3' (SEQ ID NO: 1789)

3'-GGGAAACAGAAGAAUUACUAACUUGUU-5' (SEQ ID NO: 1820)

AAT-1464 Diana: 5'-CCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAA-3' (SEQ ID NO: 1851)

5'-UUUGUCUUCUUAAUGAUUGAACaa-3' (SEQ ID NO: 1790)

3'-GGAAACAGAAGAAUUACUAACUUGUUU-5' (SEQ ID NO: 1821)

AAT-1465 Diana: 5'-CCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAA-3' (SEQ ID NO: 1852)

5'-UUGUCUUCUUAAUGAUUGAACAAaa-3' (SEQ ID NO: 1791)

3'-GAAACAGAAGAAUUACUAACUUGUUUU-5' (SEQ ID NO: 1822)

AAT-1466 Diana: 5'-CTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 1853)

5'-UGUCUUCUUAAUGAUUGAACAAAat-3' (SEQ ID NO: 1792)

3'-AAACAGAAAGAAUUACUAACUUGUUUA-5' (SEQ ID NO: 1823)

AAT-1467 Diana: 5'-TTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAAT-3' (SEQ ID NO: 1854)

5'-GUCUUCUUAAUGAUUGAACAAAAta-3' (SEQ ID NO: 1793)

3'-AACAGAAAGAAUUACUAACUUGUUUAU-5' (SEQ ID NO: 1824)

AAT-1468 Diana: 5'-TTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATA-3' (SEQ ID NO: 1855)

5'-UCUUCUUAAUGAUUGAACAAAAUac-3' (SEQ ID NO: 1794)

3'-ACAGAAAGAAUUACUAACUUGUUUAUG-5' (SEQ ID NO: 1825)

AAT-1469 Diana: 5'-TGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATAC-3' (SEQ ID NO: 1856)

5'-CUUCUUAAUGAUUGAACAAAAUAcc-3' (SEQ ID NO: 1795)

3'-CAGAAAGAAUUACUAACUUGUUUAUGG-5' (SEQ ID NO: 1826)

AAT-1470 Diana: 5'-GTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACC-3' (SEQ ID NO: 1857)

5'-UUCUUAAUGAUUGAACAAAAUACca-3' (SEQ ID NO: 1796)

3'-AGAAGAAUUACUAACUUGUUUAUGGU-5' (SEQ ID NO: 1827)

AAT-1471 Diana: 5'-TCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCA-3' (SEQ ID NO: 1858)

5'-UCUUAAUGAUUGAACAAAAUACCaa-3' (SEQ ID NO: 1797)

3'-GAAGAAUUACUAACUUGUUUAUGGUU-5' (SEQ ID NO: 1828)

AAT-1472 Diana: 5'-CTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAA-3' (SEQ ID NO: 1859)

5'-CUUAAUGAUUGAACAAAAUACCAag-3' (SEQ ID NO: 1798)

3'-AAGAAUUACUAACUUGUUUAUGGUUC-5' (SEQ ID NO: 1829)

AAT-1473 Diana: 5'-TTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAG-3' (SEQ ID NO: 1860)

5'-UUAAUGAUUGAACAAAUACCAAg_t-3' (SEQ ID NO: 1799)
 3'-AGAAUACUAACUUGUUUUAUGGUUCA-5' (SEQ ID NO: 1830)
 AAT-1474 Diana: 5'-TCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGT-3' (SEQ ID NO: 1861)

5'-UAAUGAUUGAACAAAUACCAAG_tc-3' (SEQ ID NO: 1800)
 3'-GAAUUACUAACUUGUUUUAUGGUUCAG-5' (SEQ ID NO: 1831)
 AAT-1475 Diana: 5'-CTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTC-3' (SEQ ID NO: 1862)

5'-AAUGAUUGAACAAAUACCAAGU_{ct}-3' (SEQ ID NO: 1801)
 3'-AAUUACUAACUUGUUUUAUGGUUCAGA-5' (SEQ ID NO: 1832)
 AAT-1476 Diana: 5'-TTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCT-3' (SEQ ID NO: 1863)

5'-AUGAUGAACAAAUACCAAGUC_tc-3' (SEQ ID NO: 1802)
 3'-AUUACUACUAACUUGUUUUAUGGUUCAGAG-5' (SEQ ID NO: 1833)
 AAT-1477 Diana: 5'-TAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTC-3' (SEQ ID NO: 1864)

5'-UGAUGAACAAAUACCAAGUCU_{cc}-3' (SEQ ID NO: 1803)
 3'-UUACUACUAACUUGUUUUAUGGUUCAGAGG-5' (SEQ ID NO: 1834)
 AAT-1478 Diana: 5'-AATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCC-3' (SEQ ID NO: 1865)

5'-GAUUGAACAAAUACCAAGUCUC_{cc}-3' (SEQ ID NO: 1804)
 3'-UACUACUAACUUGUUUUAUGGUUCAGAGGG-5' (SEQ ID NO: 1835)
 AAT-1479 Diana: 5'-ATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCC-3' (SEQ ID NO: 1866)

5'-AUUGAACAAAUACCAAGUCUCC_{cc}-3' (SEQ ID NO: 1805)
 3'-ACUAACUAACUUGUUUUAUGGUUCAGAGGGG-5' (SEQ ID NO: 1836)
 AAT-1480 Diana: 5'-TGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCC-3' (SEQ ID NO: 1867)

5'-UUGAACAAAUACCAAGUCUCCC_{ct}-3' (SEQ ID NO: 1806)
 3'-CUAACUUGUUUUAUGGUUCAGAGGGGA-5' (SEQ ID NO: 1837)
 AAT-1481 Diana: 5'-GATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCT-3' (SEQ ID NO: 1868)

5'-UGAAACAAAUACCAAGUCUCCC_tc-3' (SEQ ID NO: 1807)
 3'-UAACUUGUUUUAUGGUUCAGAGGGGAG-5' (SEQ ID NO: 1838)
 AAT-1482 Diana: 5'-ATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTC-3' (SEQ ID NO: 1869)

5'-GAAACAAAUACCAAGUCUCCCCU_{ct}-3' (SEQ ID NO: 1808)
 3'-AACUUGUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGA-5' (SEQ ID NO: 1839)
 AAT-1483 Diana: 5'-TTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCT-3' (SEQ ID NO: 1870)

5'-AACAAAAUACCAAGUCUCCCCUCtt-3' (SEQ ID NO: 1809)
 3'-ACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAA-5' (SEQ ID NO: 1840)
 AAT-1484 Diana: 5'-TGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTT-3' (SEQ ID NO: 1871)

5'-ACAAAAUACCAAGUCUCCCCUCUtc-3' (SEQ ID NO: 1810)
 3'-CUUGUUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAG-5' (SEQ ID NO: 1841)
 AAT-1485 Diana: 5'-GAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTC-3' (SEQ ID NO: 1872)

5'-CAAAAAUACCAAGUCUCCCCUCUuca-3' (SEQ ID NO: 1811)
 3'-UUGUUUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGU-5' (SEQ ID NO: 1842)
 AAT-1486 Diana: 5'-AACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCA-3' (SEQ ID NO: 1873)

5'-AAAAUACCAAGUCUCCCCUCUUCat-3' (SEQ ID NO: 1812)
 3'-UGUUUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGUA-5' (SEQ ID NO: 1843)
 AAT-1487 Diana: 5'-ACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCAT-3' (SEQ ID NO: 1874)

5'-AAAUACCAAGUCUCCCCUCUUCAtg-3' (SEQ ID NO: 1813)
 3'-GUUUUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGUAC-5' (SEQ ID NO: 1844)
 AAT-1488 Diana: 5'-CAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATG-3' (SEQ ID NO: 1875)

Tabla 8: ARNicD anti- α -1 antitripsina humanos adicionales, Dúplex no modificados (asimétricos)

5'-GCGUUUAGGCAUGUUUAAACAUCAG-3' (SEQ ID NO: 1876)
 3'-UUCGCAAAUCCGUACAAUUGUAGGUC-5' (SEQ ID NO: 1814)
 AAT-1023 Diana: 5'-AAGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAG-3' (SEQ ID NO: 1845)

5'-CGUUUAGGCAUGUUUAAACAUCAGC-3' (SEQ ID NO: 1877)
 3'-UCGCAAAUCCGUACAAUUGUAGGUCG-5' (SEQ ID NO: 1815)
 AAT-1024 Diana: 5'-AGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGC-3' (SEQ ID NO: 1846)

5'-GGCCAUGUUUUUAGAGGCCAUACCC-3' (SEQ ID NO: 1878)
 3'-CCCCGGUACAAAAUCUCCGGUAUGGG-5' (SEQ ID NO: 1816)
 AAT-1404 Diana: 5'-GGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCC-3' (SEQ ID NO: 1847)

5'-ACCCUUUGUCUUCUUAUGAUUGAA-3' (SEQ ID NO: 1879)
 3'-UUUGGGAAACAGAAGAAUUAACUUA-5' (SEQ ID NO: 1817)
 AAT-1461 Diana: 5'-AAACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAA-3' (SEQ ID NO: 1848)

5'-CCCUUUGUCUUCUUAUGAUUGAAC-3' (SEQ ID NO: 1880)
 3'-UUGGGAAACAGAAGAAUUAACUUG-5' (SEQ ID NO: 1818)
 AAT-1462 Diana: 5'-AACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAAC-3' (SEQ ID NO: 1849)

ES 2 905 257 T3

5'-CCUUUGUCUUCUUAUGAUUGAACA-3' (SEQ ID NO: 1881)
3'-UGGGAAACAGAAGAAUUACUAACUUGU-5' (SEQ ID NO: 1819)
AAT-1463 Diana: 5'-ACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACA-3' (SEQ ID NO: 1850)

5'-CUUUGUCUUCUUAUGAUUGAACAA-3' (SEQ ID NO: 1882)
3'-GGGAAACAGAAGAAUUACUAACUUGUU-5' (SEQ ID NO: 1820)
AAT-1464 Diana: 5'-CCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAA-3' (SEQ ID NO: 1851)

5'-UUUGUCUUCUUAUGAUUGAACAAA-3' (SEQ ID NO: 1883)
3'-GGAAACAGAAGAAUUACUAACUUGUUU-5' (SEQ ID NO: 1821)
AAT-1465 Diana: 5'-CCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAA-3' (SEQ ID NO: 1852)

5'-UUGUCUUCUUAUGAUUGAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 1884)
3'-GAAACAGAAGAAUUACUAACUUGUUUU-5' (SEQ ID NO: 1822)
AAT-1466 Diana: 5'-CTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 1853)

5'-UGUCUUCUUAUGAUUGAACAAAAU-3' (SEQ ID NO: 1885)
3'-AAACAGAAGAAUUACUAACUUGUUUUA-5' (SEQ ID NO: 1823)
AAT-1467 Diana: 5'-TTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAAT-3' (SEQ ID NO: 1854)

5'-GUCUUCUUAUGAUUGAACAAAAUA-3' (SEQ ID NO: 1886)
3'-AACAGAAGAAUUACUAACUUGUUUUUAU-5' (SEQ ID NO: 1824)
AAT-1468 Diana: 5'-TTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATA-3' (SEQ ID NO: 1855)

5'-UCUUCUUAUGAUUGAACAAAAUAC-3' (SEQ ID NO: 1887)
3'-ACAGAAGAAUUACUAACUUGUUUUUAUG-5' (SEQ ID NO: 1825)
AAT-1469 Diana: 5'-TGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATAC-3' (SEQ ID NO: 1856)

5'-CUUCUUAUGAUUGAACAAAAUACC-3' (SEQ ID NO: 1888)
3'-CAGAAGAAUUACUAACUUGUUUUUAUGG-5' (SEQ ID NO: 1826)
AAT-1470 Diana: 5'-GTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACC-3' (SEQ ID NO: 1857)

5'-UUCUUAUGAUUGAACAAAAUACCA-3' (SEQ ID NO: 1889)
3'-AGAAGAAUUACUAACUUGUUUUUAUGGU-5' (SEQ ID NO: 1827)
AAT-1471 Diana: 5'-TCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCA-3' (SEQ ID NO: 1858)

5'-UCUUAUGAUUGAACAAAAUACCAA-3' (SEQ ID NO: 1890)
3'-GAAGAAUUACUAACUUGUUUUUAUGGUU-5' (SEQ ID NO: 1828)
AAT-1472 Diana: 5'-CTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAA-3' (SEQ ID NO: 1859)

5'-CUUAAUGAUUGAACAAAAUACCAAG-3' (SEQ ID NO: 1891)

ES 2 905 257 T3

3'-AAGAAUUACUAACUUGUUUUUAUGGUUC-5' (SEQ ID NO: 1829)
AAT-1473 Diana: 5'-TTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAG-3' (SEQ ID NO: 1860)

5'-UUAUGAUUGAACAAAAUACCAAGU-3' (SEQ ID NO: 1892)
3'-AGAAUUACUAACUUGUUUUUAUGGUUCA-5' (SEQ ID NO: 1830)
AAT-1474 Diana: 5'-TCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGT-3' (SEQ ID NO: 1861)

5'-UAAUGAUUGAACAAAAUACCAAGUC-3' (SEQ ID NO: 1893)
3'-GAAUUACUAACUUGUUUUUAUGGUUCAG-5' (SEQ ID NO: 1831)
AAT-1475 Diana: 5'-CTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTC-3' (SEQ ID NO: 1862)

5'-AAUGAUUGAACAAAAUACCAAGUCU-3' (SEQ ID NO: 1894)
3'-AAUUACUAACUUGUUUUUAUGGUUCAGA-5' (SEQ ID NO: 1832)
AAT-1476 Diana: 5'-TTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCT-3' (SEQ ID NO: 1863)

5'-AUGAUUGAACAAAAUACCAAGUCUC-3' (SEQ ID NO: 1895)
3'-AUUACUAACUUGUUUUUAUGGUUCAGAG-5' (SEQ ID NO: 1833)
AAT-1477 Diana: 5'-TAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTC-3' (SEQ ID NO: 1864)

5'-UGAUUGAACAAAAUACCAAGUCUCC-3' (SEQ ID NO: 1896)
3'-UUACUAACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGG-5' (SEQ ID NO: 1834)
AAT-1478 Diana: 5'-AATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCC-3' (SEQ ID NO: 1865)

5'-GAUUGAACAAAAUACCAAGUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 1897)
3'-UACUAACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGGG-5' (SEQ ID NO: 1835)
AAT-1479 Diana: 5'-ATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCC-3' (SEQ ID NO: 1866)

5'-AUUGAACAAAAUACCAAGUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 1898)
3'-ACUAACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGGGG-5' (SEQ ID NO: 1836)
AAT-1480 Diana: 5'-TGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCC-3' (SEQ ID NO: 1867)

5'-UUGAACAAAAUACCAAGUCUCCCCU-3' (SEQ ID NO: 1899)
3'-CUAACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGGGGA-5' (SEQ ID NO: 1837)
AAT-1481 Diana: 5'-GATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCT-3' (SEQ ID NO: 1868)

5'-UGAACAAAAUACCAAGUCUCCCCUC-3' (SEQ ID NO: 1900)
3'-UAACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGGGGAG-5' (SEQ ID NO: 1838)
AAT-1482 Diana: 5'-ATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTC-3' (SEQ ID NO: 1869)

5'-GAACAAAAUACCAAGUCUCCCCUCU-3' (SEQ ID NO: 1901)
3'-AACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGA-5' (SEQ ID NO: 1839)

AAT-1483 Diana: 5'-TTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCT-3' (SEQ ID NO: 1870)

5'-AACAAAUAACCAAGUCUCCCCUCUU-3' (SEQ ID NO: 1902)

3'-ACUUGUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAA-5' (SEQ ID NO: 1840)

AAT-1484 Diana: 5'-TGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTT-3' (SEQ ID NO: 1871)

5'-ACAAAUAACCAAGUCUCCCCUCUUC-3' (SEQ ID NO: 1903)

3'-CUUGUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAG-5' (SEQ ID NO: 1841)

AAT-1485 Diana: 5'-GAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTC-3' (SEQ ID NO: 1872)

5'-CAAAAUAACCAAGUCUCCCCUCUUCA-3' (SEQ ID NO: 1904)

3'-UUGUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGU-5' (SEQ ID NO: 1842)

AAT-1486 Diana: 5'-AACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCA-3' (SEQ ID NO: 1873)

5'-AAAAUACCAAGUCUCCCCUCUUCAU-3' (SEQ ID NO: 1905)

3'-UGUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGUA-5' (SEQ ID NO: 1843)

AAT-1487 Diana: 5'-ACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCAT-3' (SEQ ID NO: 1874)

5'-AAAUACCAAGUCUCCCCUCUUCAUG-3' (SEQ ID NO: 1906)

3'-GUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGUAC-5' (SEQ ID NO: 1844)

AAT-1488 Diana: 5'-CAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATG-3' (SEQ ID NO: 1875)

Tabla 9: Secuencias diana de ARNicD adicionales (21 mer) en ARNm de α -1 antitripsina

AAT-1023 21 nt Diana: 5'-AAGCGUUUAGGCAUGUUUAAAC-3' (SEQ ID NO: 1907)

AAT-1024 21 nt Diana: 5'-AGCGUUUAGGCAUGUUUAACA-3' (SEQ ID NO: 1908)

AAT-1404 21 nt Diana: 5'-GGGGCCAUGUUUUUAGAGGCC-3' (SEQ ID NO: 1909)

AAT-1461 21 nt Diana: 5'-AAACCCUUUGUCUUCUUAUG-3' (SEQ ID NO: 1910)

AAT-1462 21 nt Diana: 5'-AACCCUUUGUCUUCUUAUGA-3' (SEQ ID NO: 1911)

AAT-1463 21 nt Diana: 5'-ACCCUUUGUCUUCUUAUGAU-3' (SEQ ID NO: 1912)

AAT-1464 21 nt Diana: 5'-CCCUUUGUCUUCUUAUGAUU-3' (SEQ ID NO: 1913)

AAT-1465 21 nt Diana: 5'-CCUUUGUCUUCUUAUGAUUG-3' (SEQ ID NO: 1914)

AAT-1466 21 nt Diana: 5'-CUUUGUCUUCUUAUGAUUGA-3' (SEQ ID NO: 1915)

AAT-1467 21 nt Diana: 5'-UUUGUCUUCUUAUGAUUGAA-3' (SEQ ID NO: 1916)

AAT-1468 21 nt Diana: 5'-UUGUCUUCUUAUGAUUGAAC-3' (SEQ ID NO: 1917)

AAT-1469 21 nt Diana: 5'-UGUCUUCUUAUGAUUGAACA-3' (SEQ ID NO: 1918)

AAT-1470 21 nt Diana: 5'-GUCUUCUUAUGAUUGAACAA-3' (SEQ ID NO: 1919)

AAT-1471 21 nt Diana: 5'-UCUUCUUAUGAUUGAACAAA-3' (SEQ ID NO: 1920)

AAT-1472 21 nt Diana: 5'-CUUCUUAUGAUUGAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 1921)

AAT-1473 21 nt Diana: 5'-UUCUUAUGAUUGAACAAAAU-3' (SEQ ID NO: 1922)

AAT-1474 21 nt Diana: 5'-UCUUAUGAUUGAACAAAAUA-3' (SEQ ID NO: 1923)

AAT-1475 21 nt Diana: 5'-CUUAUGAUUGAACAAAAUAC-3' (SEQ ID NO: 1924)

AAT-1476 21 nt Diana: 5'-UUAUUGAUUGAACAAAAUACC-3' (SEQ ID NO: 1925)
 AAT-1477 21 nt Diana: 5'-UUAUUGAUUGAACAAAAUACCA-3' (SEQ ID NO: 1926)
 AAT-1478 21 nt Diana: 5'-AAUGAUUGAACAAAAUACCAA-3' (SEQ ID NO: 1927)
 AAT-1479 21 nt Diana: 5'-AUGAUUGAACAAAAUACCAAG-3' (SEQ ID NO: 1928)
 AAT-1480 21 nt Diana: 5'-UGAUUGAACAAAAUACCAAGU-3' (SEQ ID NO: 1929)
 AAT-1481 21 nt Diana: 5'-GAUUGAACAAAAUACCAAGUC-3' (SEQ ID NO: 1930)
 AAT-1482 21 nt Diana: 5'-AUUGAACAAAAUACCAAGUCU-3' (SEQ ID NO: 1931)
 AAT-1483 21 nt Diana: 5'-UUGAACAAAAUACCAAGUCUC-3' (SEQ ID NO: 1932)
 AAT-1484 21 nt Diana: 5'-UGAACAAAAUACCAAGUCUCC-3' (SEQ ID NO: 1933)
 AAT-1485 21 nt Diana: 5'-GAACAAAAUACCAAGUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 1934)
 AAT-1486 21 nt Diana: 5'-AACAAAAUACCAAGUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 1935)
 AAT-1487 21 nt Diana: 5'-ACAAAAUACCAAGUCUCCCCU-3' (SEQ ID NO: 1936)
 AAT-1488 21 nt Diana: 5'-CAAAAUACCAAGUCUCCCCUC-3' (SEQ ID NO: 1937)

Tabla 10: ARNicD "romos/romos" anti- α -1 antitripsina humanos adicionales

5'-AAGCGUUUAGGCAUGUUUACAUCAG-3' (SEQ ID NO: 1938)
 3'-UUCGCAAUCCGUACAAUUGUAGGUC-5' (SEQ ID NO: 1814)
 AAT-1023 Diana: 5'-AAGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAG-3' (SEQ ID NO: 1845)

5'-AGCGUUUAGGCAUGUUUACAUCAGC-3' (SEQ ID NO: 1939)
 3'-UCGCAAUCCGUACAAUUGUAGGUCG-5' (SEQ ID NO: 1815)
 AAT-1024 Diana: 5'-AGCGTTTAGGCATGTTTAACATCCAGC-3' (SEQ ID NO: 1846)

5'-GGGGCCAUGUUUUUAGAGGCCAUACCC-3' (SEQ ID NO: 1940)
 3'-CCCCGGUACAAAAUCUCCGGUAUGGG-5' (SEQ ID NO: 1816)
 AAT-1404 Diana: 5'-GGGGCCATGTTTTTAGAGGCCATACCC-3' (SEQ ID NO: 1847)

5'-AAACCCUUUGUCUUCUUAUGAUUGAA-3' (SEQ ID NO: 1941)
 3'-UUUGGGAACAGAAGAAUACUAACUU-5' (SEQ ID NO: 1817)
 AAT-1461 Diana: 5'-AAACCTTTGTCTTCTTAATGATTGAA-3' (SEQ ID NO: 1848)

5'-AACCCUUUGUCUUCUUAUGAUUGAAC-3' (SEQ ID NO: 1942)
 3'-UUGGGAACAGAAGAAUACUAACUUG-5' (SEQ ID NO: 1818)
 AAT-1462 Diana: 5'-AACCTTTGTCTTCTTAATGATTGAAC-3' (SEQ ID NO: 1849)

5'-ACCCUUUGUCUUCUUAUGAUUGAACA-3' (SEQ ID NO: 1943)
 3'-UGGGAACAGAAGAAUACUAACUUGU-5' (SEQ ID NO: 1819)
 AAT-1463 Diana: 5'-ACCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACA-3' (SEQ ID NO: 1850)

5'-CCCUUUGUCUUCUUAUGAUUGAACAA-3' (SEQ ID NO: 1944)
 3'-GGGAAACAGAAGAAUACUAACUUGUU-5' (SEQ ID NO: 1820)

ES 2 905 257 T3

AAT-1464 Diana: 5'-CCCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAA-3' (SEQ ID NO: 1851)

5'-CCUUUGUCUUCUUAUGAUUGAACAAA-3' (SEQ ID NO: 1945)

3'-GGAAACAGAAGAAUUACUAACUUGUUU-5' (SEQ ID NO: 1821)

AAT-1465 Diana: 5'-CCTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAA-3' (SEQ ID NO: 1852)

5'-CUUUGUCUUCUUAUGAUUGACAAAA-3' (SEQ ID NO: 1946)

3'-GAAACAGAAGAAUUACUAACUUGUUUU-5' (SEQ ID NO: 1822)

AAT-1466 Diana: 5'-CTTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 1853)

5'-UUUGUCUUCUUAUGAUUGACAAAAU-3' (SEQ ID NO: 1947)

3'-AAACAGAAGAAUUACUAACUUGUUUUA-5' (SEQ ID NO: 1823)

AAT-1467 Diana: 5'-TTTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAAT-3' (SEQ ID NO: 1854)

5'-UUGUCUUCUUAUGAUUGACAAAAUA-3' (SEQ ID NO: 1948)

3'-AACAGAAGAAUUACUAACUUGUUUUUAU-5' (SEQ ID NO: 1824)

AAT-1468 Diana: 5'-TTGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATA-3' (SEQ ID NO: 1855)

5'-UGUCUUCUUAUGAUUGACAAAAUAC-3' (SEQ ID NO: 1949)

3'-ACAGAAGAAUUACUAACUUGUUUUUAUG-5' (SEQ ID NO: 1825)

AAT-1469 Diana: 5'-TGTCTTCTTAATGATTGAACAAAATAC-3' (SEQ ID NO: 1856)

5'-GUCUUCUUAUGAUUGACAAAAUACC-3' (SEQ ID NO: 1950)

3'-CAGAAGAAUUACUAACUUGUUUUUAUGG-5' (SEQ ID NO: 1826)

AAT-1470 Diana: 5'-GTCTTCTTAATGATTGAACAAAATACC-3' (SEQ ID NO: 1857)

5'-UCUUCUUAUGAUUGACAAAAUACCA-3' (SEQ ID NO: 1951)

3'-AGAAGAAUUACUAACUUGUUUUUAUGGU-5' (SEQ ID NO: 1827)

AAT-1471 Diana: 5'-TCTTCTTAATGATTGAACAAAATACCA-3' (SEQ ID NO: 1858)

5'-CUUCUUAUGAUUGACAAAAUACCAA-3' (SEQ ID NO: 1952)

3'-GAAGAAUUACUAACUUGUUUUUAUGGUU-5' (SEQ ID NO: 1828)

AAT-1472 Diana: 5'-CTTCTTAATGATTGAACAAAATACCAA-3' (SEQ ID NO: 1859)

5'-UUCUUAUGAUUGACAAAAUACCAAG-3' (SEQ ID NO: 1953)

3'-AAGAAUUACUAACUUGUUUUUAUGGUUC-5' (SEQ ID NO: 1829)

AAT-1473 Diana: 5'-TTCTTAATGATTGAACAAAATACCAAG-3' (SEQ ID NO: 1860)

5'-UCUUAUGAUUGACAAAAUACCAAGU-3' (SEQ ID NO: 1954)

3'-AGAAUUACUAACUUGUUUUUAUGGUUCA-5' (SEQ ID NO: 1830)

AAT-1474 Diana: 5'-TCTTAATGATTGAACAAAATACCAAGT-3' (SEQ ID NO: 1861)

ES 2 905 257 T3

5'-CUUAAUGAUUGAACAAAAUACCAAGUC-3' (SEQ ID NO: 1955)
3'-GAAUUACUACUUGUUUUUAUGGUUCAG-5' (SEQ ID NO: 1831)
AAT-1475 Diana: 5'-CTTAATGATTGAACAAAATACCAAGTC-3' (SEQ ID NO: 1862)

5'-UUAUUGAUUGAACAAAAUACCAAGUCU-3' (SEQ ID NO: 1956)
3'-AAUUACUACUUGUUUUUAUGGUUCAGA-5' (SEQ ID NO: 1832)
AAT-1476 Diana: 5'-TTAATGATTGAACAAAATACCAAGTCT-3' (SEQ ID NO: 1863)

5'-UAAUGAUUGAACAAAAUACCAAGUCUC-3' (SEQ ID NO: 1957)
3'-AUUACUACUUGUUUUUAUGGUUCAGAG-5' (SEQ ID NO: 1833)
AAT-1477 Diana: 5'-TAATGATTGAACAAAATACCAAGTCTC-3' (SEQ ID NO: 1864)

5'-AAUGAUUGAACAAAAUACCAAGUCUCC-3' (SEQ ID NO: 1958)
3'-UUACUACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGG-5' (SEQ ID NO: 1834)
AAT-1478 Diana: 5'-AATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCC-3' (SEQ ID NO: 1865)

5'-AUGAUUGAACAAAAUACCAAGUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 1959)
3'-UACUACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGGG-5' (SEQ ID NO: 1835)
AAT-1479 Diana: 5'-ATGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCC-3' (SEQ ID NO: 1866)

5'-UGAUUGAACAAAAUACCAAGUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 1960)
3'-ACUACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGGGG-5' (SEQ ID NO: 1836)
AAT-1480 Diana: 5'-TGATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCC-3' (SEQ ID NO: 1867)

5'-GAUUGAACAAAAUACCAAGUCUCCCCU-3' (SEQ ID NO: 1961)
3'-CUACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGGGGA-5' (SEQ ID NO: 1837)
AAT-1481 Diana: 5'-GATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCT-3' (SEQ ID NO: 1868)

5'-AUUGAACAAAAUACCAAGUCUCCCCUC-3' (SEQ ID NO: 1962)
3'-UAACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGGGGAG-5' (SEQ ID NO: 1838)
AAT-1482 Diana: 5'-ATTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTC-3' (SEQ ID NO: 1869)

5'-UUGAACAAAAUACCAAGUCUCCCCUCU-3' (SEQ ID NO: 1963)
3'-AACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGA-5' (SEQ ID NO: 1839)
AAT-1483 Diana: 5'-TTGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCT-3' (SEQ ID NO: 1870)

5'-UGAACAAAAUACCAAGUCUCCCCUCUU-3' (SEQ ID NO: 1964)
3'-ACUUGUUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAA-5' (SEQ ID NO: 1840)
AAT-1484 Diana: 5'-TGAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTT-3' (SEQ ID NO: 1871)

5'-GAACAAAUAACCAAGUCUCCCCUCUUC-3' (SEQ ID NO: 1965)
 3'-CUUGUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAG-5' (SEQ ID NO: 1841)
 AAT-1485 Diana: 5'-GAACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTC-3' (SEQ ID NO: 1872)

5'-AACAAAUAACCAAGUCUCCCCUCUUCA-3' (SEQ ID NO: 1966)
 3'-UUGUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGU-5' (SEQ ID NO: 1842)
 AAT-1486 Diana: 5'-AACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCA-3' (SEQ ID NO: 1873)

5'-ACAAAUAACCAAGUCUCCCCUCUUCAU-3' (SEQ ID NO: 1967)
 3'-UGUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGUA-5' (SEQ ID NO: 1843)
 AAT-1487 Diana: 5'-ACAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCAT-3' (SEQ ID NO: 1874)

5'-CAAAUAACCAAGUCUCCCCUCUUCAUG-3' (SEQ ID NO: 1968)
 3'-GUUUUUAUGGUUCAGAGGGGAGAAGUAC-5' (SEQ ID NO: 1844)
 AAT-1488 Diana: 5'-CAAAATACCAAGTCTCCCCTCTTCATG-3' (SEQ ID NO: 1875)

Tabla 11: Secuencias diana de 19 nucleótidos componentes del ARNicD adicionales en ARNm α -1 antitripsina

AAT-1023 19 nt Diana #1: 5'-GCGUUUAGGCAUGUUUAAAC-3' (SEQ ID NO: 1969)
 AAT-1023 19 nt Diana #2: 5'-AGCGUUUAGGCAUGUUUAA-3' (SEQ ID NO: 2000)
 AAT-1023 19 nt Diana #3: 5'-AAGCGUUUAGGCAUGUUUA-3' (SEQ ID NO: 2031)
 AAT-1024 19 nt Diana #1: 5'-CGUUUAGGCAUGUUUAAAC-3' (SEQ ID NO: 1970)
 AAT-1024 19 nt Diana #2: 5'-GCGUUUAGGCAUGUUUAAAC-3' (SEQ ID NO: 2001)
 AAT-1024 19 nt Diana #3: 5'-AGCGUUUAGGCAUGUUUAA-3' (SEQ ID NO: 2032)
 AAT-1404 19 nt Diana #1: 5'-GGCCAUGUUUUUAGAGGCC-3' (SEQ ID NO: 1971)
 AAT-1404 19 nt Diana #2: 5'-GGGCCAUGUUUUUAGAGGC-3' (SEQ ID NO: 2002)
 AAT-1404 19 nt Diana #3: 5'-GGGGCCAUGUUUUUAGAGG-3' (SEQ ID NO: 2033)
 AAT-1461 19 nt Diana #1: 5'-ACCCUUUGUCUUCUUAUG-3' (SEQ ID NO: 1972)
 AAT-1461 19 nt Diana #2: 5'-AACCCUUUGUCUUCUUAU-3' (SEQ ID NO: 2003)
 AAT-1461 19 nt Diana #3: 5'-AAACCCUUUGUCUUCUUA-3' (SEQ ID NO: 2034)
 AAT-1462 19 nt Diana #1: 5'-CCCUUUGUCUUCUUAUGA-3' (SEQ ID NO: 1973)
 AAT-1462 19 nt Diana #2: 5'-ACCCUUUGUCUUCUUAUG-3' (SEQ ID NO: 2004)
 AAT-1462 19 nt Diana #3: 5'-AACCCUUUGUCUUCUUAU-3' (SEQ ID NO: 2035)
 AAT-1463 19 nt Diana #1: 5'-CCUUUGUCUUCUUAUGAU-3' (SEQ ID NO: 1974)
 AAT-1463 19 nt Diana #2: 5'-CCCUUUGUCUUCUUAUGA-3' (SEQ ID NO: 2005)
 AAT-1463 19 nt Diana #3: 5'-ACCCUUUGUCUUCUUAUG-3' (SEQ ID NO: 2036)
 AAT-1464 19 nt Diana #1: 5'-CUUUGUCUUCUUAUGAUU-3' (SEQ ID NO: 1975)
 AAT-1464 19 nt Diana #2: 5'-CCUUUGUCUUCUUAUGAU-3' (SEQ ID NO: 2006)
 AAT-1464 19 nt Diana #3: 5'-CCCUUUGUCUUCUUAUGA-3' (SEQ ID NO: 2037)
 AAT-1465 19 nt Diana #1: 5'-UUUGUCUUCUUAUGAUUG-3' (SEQ ID NO: 1976)
 AAT-1465 19 nt Diana #2: 5'-CUUUGUCUUCUUAUGAUU-3' (SEQ ID NO: 2007)
 AAT-1465 19 nt Diana #3: 5'-CCUUUGUCUUCUUAUGAU-3' (SEQ ID NO: 2038)

AAT-1466 19 nt Diana #1: 5'-UUGUCUUCUUAUGAUUGA-3' (SEQ ID NO: 1977)
AAT-1466 19 nt Diana #2: 5'-UUUGUCUUCUUAUGAUUG-3' (SEQ ID NO: 2008)
AAT-1466 19 nt Diana #3: 5'-CUUUGUCUUCUUAUGAUU-3' (SEQ ID NO: 2039)
AAT-1467 19 nt Diana #1: 5'-UGUCUUCUUAUGAUUGAA-3' (SEQ ID NO: 1978)
AAT-1467 19 nt Diana #2: 5'-UUGUCUUCUUAUGAUUGA-3' (SEQ ID NO: 2009)
AAT-1467 19 nt Diana #3: 5'-UUUGUCUUCUUAUGAUUG-3' (SEQ ID NO: 2040)
AAT-1468 19 nt Diana #1: 5'-GUCUUCUUAUGAUUGAAC-3' (SEQ ID NO: 1979)
AAT-1468 19 nt Diana #2: 5'-UGUCUUCUUAUGAUUGAA-3' (SEQ ID NO: 2010)
AAT-1468 19 nt Diana #3: 5'-UUGUCUUCUUAUGAUUGA-3' (SEQ ID NO: 2041)
AAT-1469 19 nt Diana #1: 5'-UCUUCUUAUGAUUGAACA-3' (SEQ ID NO: 1980)
AAT-1469 19 nt Diana #2: 5'-GUCUUCUUAUGAUUGAAC-3' (SEQ ID NO: 2011)
AAT-1469 19 nt Diana #3: 5'-UGUCUUCUUAUGAUUGAA-3' (SEQ ID NO: 2042)
AAT-1470 19 nt Diana #1: 5'-CUUCUUAUGAUUGAACAA-3' (SEQ ID NO: 1981)
AAT-1470 19 nt Diana #2: 5'-UCUUCUUAUGAUUGAACA-3' (SEQ ID NO: 2012)
AAT-1470 19 nt Diana #3: 5'-GUCUUCUUAUGAUUGAAC-3' (SEQ ID NO: 2043)
AAT-1471 19 nt Diana #1: 5'-UUCUUAUGAUUGAACAAA-3' (SEQ ID NO: 1982)
AAT-1471 19 nt Diana #2: 5'-CUUCUUAUGAUUGAACAA-3' (SEQ ID NO: 2013)
AAT-1471 19 nt Diana #3: 5'-UCUUCUUAUGAUUGAACA-3' (SEQ ID NO: 2044)
AAT-1472 19 nt Diana #1: 5'-UCUUAUGAUUGAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 1983)
AAT-1472 19 nt Diana #2: 5'-UUCUUAUGAUUGAACAAA-3' (SEQ ID NO: 2014)
AAT-1472 19 nt Diana #3: 5'-CUUCUUAUGAUUGAACAA-3' (SEQ ID NO: 2045)
AAT-1473 19 nt Diana #1: 5'-CUUAAUGAUUGAACAAAAU-3' (SEQ ID NO: 1984)
AAT-1473 19 nt Diana #2: 5'-UCUUAUGAUUGAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 2015)
AAT-1473 19 nt Diana #3: 5'-UUCUUAUGAUUGAACAAA-3' (SEQ ID NO: 2046)
AAT-1474 19 nt Diana #1: 5'-UUAUGAUUGAACAAAAUA-3' (SEQ ID NO: 1985)
AAT-1474 19 nt Diana #2: 5'-CUUAAUGAUUGAACAAAAU-3' (SEQ ID NO: 2016)
AAT-1474 19 nt Diana #3: 5'-UCUUAUGAUUGAACAAAA-3' (SEQ ID NO: 2047)
AAT-1475 19 nt Diana #1: 5'-UAAUGAUUGAACAAAAUAC-3' (SEQ ID NO: 1986)
AAT-1475 19 nt Diana #2: 5'-UUAUGAUUGAACAAAAUA-3' (SEQ ID NO: 2017)
AAT-1475 19 nt Diana #3: 5'-CUUAAUGAUUGAACAAAAU-3' (SEQ ID NO: 2048)
AAT-1476 19 nt Diana #1: 5'-AAUGAUUGAACAAAAUACC-3' (SEQ ID NO: 1987)
AAT-1476 19 nt Diana #2: 5'-UAAUGAUUGAACAAAAUAC-3' (SEQ ID NO: 2018)
AAT-1476 19 nt Diana #3: 5'-UUAUGAUUGAACAAAAUA-3' (SEQ ID NO: 2049)
AAT-1477 19 nt Diana #1: 5'-AUGAUUGAACAAAAUACCA-3' (SEQ ID NO: 1988)
AAT-1477 19 nt Diana #2: 5'-AAUGAUUGAACAAAAUACC-3' (SEQ ID NO: 2019)
AAT-1477 19 nt Diana #3: 5'-UAAUGAUUGAACAAAAUAC-3' (SEQ ID NO: 2050)
AAT-1478 19 nt Diana #1: 5'-UGAUUGAACAAAAUACCAA-3' (SEQ ID NO: 1989)
AAT-1478 19 nt Diana #2: 5'-AUGAUUGAACAAAAUACCA-3' (SEQ ID NO: 2020)
AAT-1478 19 nt Diana #3: 5'-AAUGAUUGAACAAAAUACC-3' (SEQ ID NO: 2051)
AAT-1479 19 nt Diana #1: 5'-GAUUGAACAAAAUACCAAG-3' (SEQ ID NO: 1990)
AAT-1479 19 nt Diana #2: 5'-UGAUUGAACAAAAUACCAA-3' (SEQ ID NO: 2021)

AAT-1479 19 nt Diana #3: 5'-AUGAUUGAACAAAAUACCA-3' (SEQ ID NO: 2052)
AAT-1480 19 nt Diana #1: 5'-AUUGAACAAAAUACCAAGU-3' (SEQ ID NO: 1991)
AAT-1480 19 nt Diana #2: 5'-GAUUGAACAAAAUACCAAG-3' (SEQ ID NO: 2022)
AAT-1480 19 nt Diana #3: 5'-UGAUUGAACAAAAUACCAA-3' (SEQ ID NO: 2053)
AAT-1481 19 nt Diana #1: 5'-UUGAACAAAAUACCAAGUC-3' (SEQ ID NO: 1992)
AAT-1481 19 nt Diana #2: 5'-AUUGAACAAAAUACCAAGU-3' (SEQ ID NO: 2023)
AAT-1481 19 nt Diana #3: 5'-GAUUGAACAAAAUACCAAG-3' (SEQ ID NO: 2054)
AAT-1482 19 nt Diana #1: 5'-UGAACAAAAUACCAAGUCU-3' (SEQ ID NO: 1993)
AAT-1482 19 nt Diana #2: 5'-UUGAACAAAAUACCAAGUC-3' (SEQ ID NO: 2024)
AAT-1482 19 nt Diana #3: 5'-AUUGAACAAAAUACCAAGU-3' (SEQ ID NO: 2055)
AAT-1483 19 nt Diana #1: 5'-GAACAAAAUACCAAGUCUC-3' (SEQ ID NO: 1994)
AAT-1483 19 nt Diana #2: 5'-UGAACAAAAUACCAAGUCU-3' (SEQ ID NO: 2025)
AAT-1483 19 nt Diana #3: 5'-UUGAACAAAAUACCAAGUC-3' (SEQ ID NO: 2056)
AAT-1484 19 nt Diana #1: 5'-AACAAAAUACCAAGUCUCC-3' (SEQ ID NO: 1995)
AAT-1484 19 nt Diana #2: 5'-GAACAAAAUACCAAGUCUC-3' (SEQ ID NO: 2026)
AAT-1484 19 nt Diana #3: 5'-UGAACAAAAUACCAAGUCU-3' (SEQ ID NO: 2057)
AAT-1485 19 nt Diana #1: 5'-ACAAAAUACCAAGUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 1996)
AAT-1485 19 nt Diana #2: 5'-AACAAAAUACCAAGUCUCC-3' (SEQ ID NO: 2027)
AAT-1485 19 nt Diana #3: 5'-GAACAAAAUACCAAGUCUC-3' (SEQ ID NO: 2058)
AAT-1486 19 nt Diana #1: 5'-CAAAAUACCAAGUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 1997)
AAT-1486 19 nt Diana #2: 5'-ACAAAAUACCAAGUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 2028)
AAT-1486 19 nt Diana #3: 5'-AACAAAAUACCAAGUCUCC-3' (SEQ ID NO: 2059)
AAT-1487 19 nt Diana #1: 5'-AAAAUACCAAGUCUCCCCU-3' (SEQ ID NO: 1998)
AAT-1487 19 nt Diana #2: 5'-CAAAAUACCAAGUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 2029)
AAT-1487 19 nt Diana #3: 5'-ACAAAAUACCAAGUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 2060)
AAT-1488 19 nt Diana #1: 5'-AAAUACCAAGUCUCCCCUC-3' (SEQ ID NO: 1999)
AAT-1488 19 nt Diana #2: 5'-AAAAUACCAAGUCUCCCCU-3' (SEQ ID NO: 2030)
AAT-1488 19 nt Diana #3: 5'-CAAAAUACCAAGUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 2061)

Tabla 12: Agentes de ARNicD anti- α -1 antitripsina humanos adicionales (asimétricos)

5'-CCAGGGGAGAUGCUGCCCAGAAGAc-3' (SEQ ID NO: 2062)
3'-GGGUCCCUCUACGACGGGUCUUCUGU-5' (SEQ ID NO: 2202)
AAT-366 Diana: 5'-CCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACA-3' (SEQ ID NO: 2342)

5'-CAGGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACag-3' (SEQ ID NO: 2063)
3'-GGGUCCCUCUACGACGGGUCUUCUGU-5' (SEQ ID NO: 2203)
AAT-367 Diana: 5'-CCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAG-3' (SEQ ID NO: 2343)

5'-AGGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAg-3' (SEQ ID NO: 2064)
3'-GGUCCUCUACGACGGGUCUUCUGU-5' (SEQ ID NO: 2204)
AAT-368 Diana: 5'-CCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGA-3' (SEQ ID NO: 2344)

5'-GGGGAUGCUGCCCAGAGACAGat-3' (SEQ ID NO: 2065)
 3'-GUCCCUCUACGACGGGUCUUCUGUCUA-5' (SEQ ID NO: 2205)
 AAT-369 Diana: 5'-CAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGAT-3' (SEQ ID NO: 2345)

5'-GGGAUGCUGCCCAGAGACAGAta-3' (SEQ ID NO: 2066)
 3'-UCCCUCUACGACGGGUCUUCUGUCUAU-5' (SEQ ID NO: 2206)
 AAT-370 Diana: 5'-AGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATA-3' (SEQ ID NO: 2346)

5'-GGAUGCUGCCCAGAGACAGAUac-3' (SEQ ID NO: 2067)
 3'-CCCUCUACGACGGGUCUUCUGUCUAUG-5' (SEQ ID NO: 2207)
 AAT-371 Diana: 5'-GGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATAC-3' (SEQ ID NO: 2347)

5'-GAUACAUCCCACCAUGAUCAGGAAtc-3' (SEQ ID NO: 2068)
 3'-GUCUAUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAG-5' (SEQ ID NO: 2208)
 AAT-391 Diana: 5'-CAGATACATCCCACCATGATCAGGATC-3' (SEQ ID NO: 2348)

5'-AUACAUCCCACCAUGAUCAGGAUca-3' (SEQ ID NO: 2069)
 3'-UCUAUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAGU-5' (SEQ ID NO: 2209)
 AAT-392 Diana: 5'-AGATACATCCCACCATGATCAGGATCA-3' (SEQ ID NO: 2349)

5'-UACAUCCCACCAUGAUCAGGAUCac-3' (SEQ ID NO: 2070)
 3'-CUAUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAGUG-5' (SEQ ID NO: 2210)
 AAT-393 Diana: 5'-GATACATCCCACCATGATCAGGATCAC-3' (SEQ ID NO: 2350)

5'-ACAUCCCACCAUGAUCAGGAUCAcc-3' (SEQ ID NO: 2071)
 3'-UAUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAGUGG-5' (SEQ ID NO: 2211)
 AAT-394 Diana: 5'-ATACATCCCACCATGATCAGGATCACC-3' (SEQ ID NO: 2351)

5'-ACCAGUCCAACAGCACCAAUAUCtt-3' (SEQ ID NO: 2072)
 3'-UGUGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAA-5' (SEQ ID NO: 2212)
 AAT-485 Diana: 5'-ACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTT-3' (SEQ ID NO: 2352)

5'-CCAGUCCAACAGCACCAAUAUCUtc-3' (SEQ ID NO: 2073)
 3'-GUGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAG-5' (SEQ ID NO: 2213)
 AAT-486 Diana: 5'-CACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTC-3' (SEQ ID NO: 2353)

5'-CAGUCCAACAGCACCAAUAUCUUct-3' (SEQ ID NO: 2074)
 3'-UGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGA-5' (SEQ ID NO: 2214)
 AAT-487 Diana: 5'-ACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCT-3' (SEQ ID NO: 2354)

ES 2 905 257 T3

5'-AGUCCAACAGCACCAUAUCUUCtt-3' (SEQ ID NO: 2075)
 3'-GGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAA-5' (SEQ ID NO: 2215)
 AAT-488 Diana: 5'-CCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTT-3' (SEQ ID NO: 2355)

5'-GUCCAACAGCACCAUAUCUUCUtc-3' (SEQ ID NO: 2076)
 3'-GUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAG-5' (SEQ ID NO: 2216)
 AAT-489 Diana: 5'-CAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTC-3' (SEQ ID NO: 2356)

5'-UCCAACAGCACCAUAUCUUCUct-3' (SEQ ID NO: 2077)
 3'-UCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGA-5' (SEQ ID NO: 2217)
 AAT-490 Diana: 5'-AGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCT-3' (SEQ ID NO: 2357)

5'-CCAACAGCACCAUAUCUUCUUCtc-3' (SEQ ID NO: 2078)
 3'-CAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAG-5' (SEQ ID NO: 2218)
 AAT-491 Diana: 5'-GTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTC-3' (SEQ ID NO: 2358)

5'-CAACAGCACCAUAUCUUCUUCcc-3' (SEQ ID NO: 2079)
 3'-AGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGG-5' (SEQ ID NO: 2219)
 AAT-492 Diana: 5'-TCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCC-3' (SEQ ID NO: 2359)

5'-AACAGCACCAUAUCUUCUUCcc-3' (SEQ ID NO: 2080)
 3'-GGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGG-5' (SEQ ID NO: 2220)
 AAT-493 Diana: 5'-CCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCC-3' (SEQ ID NO: 2360)

5'-ACAGCACCAUAUCUUCUUCUCCcc-3' (SEQ ID NO: 2081)
 3'-GUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGG-5' (SEQ ID NO: 2221)
 AAT-494 Diana: 5'-CAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCC-3' (SEQ ID NO: 2361)

5'-CAGCACCAUAUCUUCUUCUCCCca-3' (SEQ ID NO: 2082)
 3'-UUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGU-5' (SEQ ID NO: 2222)
 AAT-495 Diana: 5'-AACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCA-3' (SEQ ID NO: 2362)

5'-AGCACCAUAUCUUCUUCUCCCCag-3' (SEQ ID NO: 2083)
 3'-UGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUC-5' (SEQ ID NO: 2223)
 AAT-496 Diana: 5'-ACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAG-3' (SEQ ID NO: 2363)

5'-GCACCAUAUCUUCUUCUCCCCAgt-3' (SEQ ID NO: 2084)
 3'-GUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCA-5' (SEQ ID NO: 2224)
 AAT-497 Diana: 5'-CAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGT-3' (SEQ ID NO: 2364)

5'-CACCAUAUCUUCUUCUCCCCAGtg-3' (SEQ ID NO: 2085)

ES 2 905 257 T3

3'-UCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCAC-5' (SEQ ID NO: 2225)

AAT-498 Diana: 5'-AGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTG-3' (SEQ ID NO: 2365)

5'-ACCAUAUCUUCUUCUCCCCAGUga-3' (SEQ ID NO: 2086)

3'-CGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACU-5' (SEQ ID NO: 2226)

AAT-499 Diana: 5'-GCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGA-3' (SEQ ID NO: 2366)

5'-CCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUtt-3' (SEQ ID NO: 2087)

3'-AGGGGUCACUCGUAGCGAUGUCGGAAA-5' (SEQ ID NO: 2227)

AAT-516 Diana: 5'-TCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTT-3' (SEQ ID NO: 2367)

5'-CCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUtg-3' (SEQ ID NO: 2088)

3'-GGGGUCACUCGUAGCGAUGUCGGAAAC-5' (SEQ ID NO: 2228)

AAT-517 Diana: 5'-CCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTG-3' (SEQ ID NO: 2368)

5'-CAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUgc-3' (SEQ ID NO: 2089)

3'-GGGUACACUCGUAGCGAUGUCGGAAACG-5' (SEQ ID NO: 2229)

AAT-518 Diana: 5'-CCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGC-3' (SEQ ID NO: 2369)

5'-AGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUGca-3' (SEQ ID NO: 2090)

3'-GGUACACUCGUAGCGAUGUCGGAAACGU-5' (SEQ ID NO: 2230)

AAT-519 Diana: 5'-CCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCA-3' (SEQ ID NO: 2370)

5'-GUGAGCAUCGCUACAGCCUUUGCaa-3' (SEQ ID NO: 2091)

3'-GUACACUCGUAGCGAUGUCGGAAACGUU-5' (SEQ ID NO: 2231)

AAT-520 Diana: 5'-CAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAA-3' (SEQ ID NO: 2371)

5'-UGAGCAUCGCUACAGCCUUUGCAat-3' (SEQ ID NO: 2092)

3'-UCACUCGUAGCGAUGUCGGAAACGUUA-5' (SEQ ID NO: 2232)

AAT-521 Diana: 5'-AGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAAT-3' (SEQ ID NO: 2372)

5'-GAGCAUCGCUACAGCCUUUGCAAtg-3' (SEQ ID NO: 2093)

3'-CACUCGUAGCGAUGUCGGAAACGUUAC-5' (SEQ ID NO: 2233)

AAT-522 Diana: 5'-GTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATG-3' (SEQ ID NO: 2373)

5'-AGCAUCGCUACAGCCUUUGCAAUgc-3' (SEQ ID NO: 2094)

3'-ACUCGUAGCGAUGUCGGAAACGUUACG-5' (SEQ ID NO: 2234)

AAT-523 Diana: 5'-TGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGC-3' (SEQ ID NO: 2374)

5'-GCAUCGCUACAGCCUUUGCAAUGct-3' (SEQ ID NO: 2095)

3'-CUCGUAGCGAUGUCGGAAACGUUACGA-5' (SEQ ID NO: 2235)

AAT-524 Diana: 5'-GAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCT-3' (SEQ ID NO: 2375)

5'-CAUCGCUACAGCCUUUGCAAUGCt-3' (SEQ ID NO: 2096)

3'-UCGUAGCGAUGUCGGAAAACGUUACGAG-5' (SEQ ID NO: 2236)

AAT-525 Diana: 5'-AGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTC-3' (SEQ ID NO: 2376)

5'-AUCGCUACAGCCUUUGCAAUGCUt-3' (SEQ ID NO: 2097)

3'-CGUAGCGAUGUCGGAAAACGUUACGAGA-5' (SEQ ID NO: 2237)

AAT-526 Diana: 5'-GCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCT-3' (SEQ ID NO: 2377)

5'-UCGCUACAGCCUUUGCAAUGCUCt-3' (SEQ ID NO: 2098)

3'-GUAGCGAUGUCGGAAAACGUUACGAGAG-5' (SEQ ID NO: 2238)

AAT-527 Diana: 5'-CATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTC-3' (SEQ ID NO: 2378)

5'-CGCUACAGCCUUUGCAAUGCUCUcc-3' (SEQ ID NO: 2099)

3'-UAGCGAUGUCGGAAAACGUUACGAGAGG-5' (SEQ ID NO: 2239)

AAT-528 Diana: 5'-ATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCC-3' (SEQ ID NO: 2379)

5'-GCUACAGCCUUUGCAAUGCUCUCcc-3' (SEQ ID NO: 2100)

3'-AGCGAUGUCGGAAAACGUUACGAGAGGG-5' (SEQ ID NO: 2240)

AAT-529 Diana: 5'-TCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCC-3' (SEQ ID NO: 2380)

5'-CUACAGCCUUUGCAAUGCUCUCCt-3' (SEQ ID NO: 2101)

3'-GCGAUGUCGGAAAACGUUACGAGAGGGA-5' (SEQ ID NO: 2241)

AAT-530 Diana: 5'-CGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCT-3' (SEQ ID NO: 2381)

5'-UACAGCCUUUGCAAUGCUCUCCt-3' (SEQ ID NO: 2102)

3'-CG AUGUCGGAAAACGUUACGAGAGGGAC-5' (SEQ ID NO: 2242)

AAT-531 Diana: 5'-GCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTG-3' (SEQ ID NO: 2382)

5'-CCUGGGGACCAAGGCUGACACUCac-3' (SEQ ID NO: 2103)

3'-AGGGACCCCUGGUUCGACUGUGAGUG-5' (SEQ ID NO: 2243)

AAT-552 Diana: 5'-TCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCAC-3' (SEQ ID NO: 2383)

5'-GGGACCAAGGCUGACACUCACGAt-3' (SEQ ID NO: 2104)

3'-ACCCUGGUUCCGACUGUGAGUGCUAC-5' (SEQ ID NO: 2244)

AAT-556 Diana: 5'-TGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATG-3' (SEQ ID NO: 2384)

5'-GGACCAAGGCUGACACUCACGAUga-3' (SEQ ID NO: 2105)

3'-CCCCUGGUUCCGACUGUGAGUGCUACU-5' (SEQ ID NO: 2245)

AAT-557 Diana: 5'-GGGGACCAAGGCTGACACTCACGATGA-3' (SEQ ID NO: 2385)

5'-GACCAAGGCUGACACUCACGAUGaa-3' (SEQ ID NO: 2106)
 3'-CCCUGGUUCCGACUGUGAGUGCUACUU-5' (SEQ ID NO: 2246)
 AAT-558 Diana: 5'-GGGACCAAGGCTGACACTCACGATGAA-3' (SEQ ID NO: 2386)

5'-UGAAAUCCUGGAGGGCCUGAAUUtc-3' (SEQ ID NO: 2107)
 3'-CUACUUUAGGACCUCCGGACUUAAAG-5' (SEQ ID NO: 2247)
 AAT-579 Diana: 5'-GATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTC-3' (SEQ ID NO: 2387)

5'-GAAAUCCUGGAGGGCCUGAAUUUca-3' (SEQ ID NO: 2108)
 3'-UACUUUAGGACCUCCGGACUUAAAGU-5' (SEQ ID NO: 2248)
 AAT-580 Diana: 5'-ATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCA-3' (SEQ ID NO: 2388)

5'-UCCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCct-3' (SEQ ID NO: 2109)
 3'-CUAGGUACUUCCGAAGGUCCUUGAGGA-5' (SEQ ID NO: 2249)
 AAT-632 Diana: 5'-GATCCATGAAGGCTTCCAGGAACCTCCT-3' (SEQ ID NO: 2389)

5'-CCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCct-3' (SEQ ID NO: 2110)
 3'-UAGGUACUUCCGAAGGUCCUUGAGGAG-5' (SEQ ID NO: 2250)
 AAT-633 Diana: 5'-ATCCATGAAGGCTTCCAGGAACCTCCTC-3' (SEQ ID NO: 2390)

5'-GGACACCGAAGAGGCCAAGAAACag-3' (SEQ ID NO: 2111)
 3'-CCCCUGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUC-5' (SEQ ID NO: 2251)
 AAT-801 Diana: 5'-GGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAG-3' (SEQ ID NO: 2391)

5'-GACACCGAAGAGGCCAAGAAACAg-3' (SEQ ID NO: 2112)
 3'-CCCUGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCU-5' (SEQ ID NO: 2252)
 AAT-802 Diana: 5'-GGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGA-3' (SEQ ID NO: 2392)

5'-ACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGat-3' (SEQ ID NO: 2113)
 3'-CCUGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUA-5' (SEQ ID NO: 2253)
 AAT-803 Diana: 5'-GGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAT-3' (SEQ ID NO: 2393)

5'-CACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAtc-3' (SEQ ID NO: 2114)
 3'-CUGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAG-5' (SEQ ID NO: 2254)
 AAT-804 Diana: 5'-GACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATC-3' (SEQ ID NO: 2394)

5'-ACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUca-3' (SEQ ID NO: 2115)
 3'-UGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAGU-5' (SEQ ID NO: 2255)
 AAT-805 Diana: 5'-ACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCA-3' (SEQ ID NO: 2395)

ES 2 905 257 T3

5'-CCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAa-3' (SEQ ID NO: 2116)
3'-GUGGCUUCUCCGGUUCUUGUCUAGUU-5' (SEQ ID NO: 2256)
AAT-806 Diana: 5'-CACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAA-3' (SEQ ID NO: 2396)

5'-CGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAac-3' (SEQ ID NO: 2117)
3'-UGGCUUCUCCGGUUCUUGUCUAGUUG-5' (SEQ ID NO: 2257)
AAT-807 Diana: 5'-ACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAAC-3' (SEQ ID NO: 2397)

5'-GAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAAcg-3' (SEQ ID NO: 2118)
3'-GGCUUCUCCGGUUCUUGUCUAGUUGC-5' (SEQ ID NO: 2258)
AAT-808 Diana: 5'-CCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACG-3' (SEQ ID NO: 2398)

5'-AAGAGGCCAAGAAACAGAUCAACga-3' (SEQ ID NO: 2119)
3'-GCUUCUCCGGUUCUUGUCUAGUUGCU-5' (SEQ ID NO: 2259)
AAT-809 Diana: 5'-CGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGA-3' (SEQ ID NO: 2399)

5'-AGAGGCCAAGAAACAGAUCAACGat-3' (SEQ ID NO: 2120)
3'-CUUCUCCGGUUCUUGUCUAGUUGCUA-5' (SEQ ID NO: 2260)
AAT-810 Diana: 5'-GAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGAT-3' (SEQ ID NO: 2400)

5'-GAGGCCAAGAAACAGAUCAACGAtt-3' (SEQ ID NO: 2121)
3'-UUCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGCUAA-5' (SEQ ID NO: 2261)
AAT-811 Diana: 5'-AAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATT-3' (SEQ ID NO: 2401)

5'-AGGCCAAGAAACAGAUCAACGAUta-3' (SEQ ID NO: 2122)
3'-UCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGCUAAU-5' (SEQ ID NO: 2262)
AAT-812 Diana: 5'-AGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTA-3' (SEQ ID NO: 2402)

5'-GGCCAAGAAACAGAUCAACGAUUac-3' (SEQ ID NO: 2123)
3'-CUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGCUAUG-5' (SEQ ID NO: 2263)
AAT-813 Diana: 5'-GAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTAC-3' (SEQ ID NO: 2403)

5'-UUUUGCUCUGGUGAAUACAUCUtc-3' (SEQ ID NO: 2124)
3'-CAAAAACGAGACCACUUAUUGUAGAAG-5' (SEQ ID NO: 2264)
AAT-900 Diana: 5'-GTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTC-3' (SEQ ID NO: 2404)

5'-UUUUGCUCUGGUGAAUACAUCUuct-3' (SEQ ID NO: 2125)
3'-AAAAACGAGACCACUUAUUGUAGAAGA-5' (SEQ ID NO: 2265)
AAT-901 Diana: 5'-TTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCT-3' (SEQ ID NO: 2405)

5'-UUGCUCUGGUGAAUACAUCUuctt-3' (SEQ ID NO: 2126)

ES 2 905 257 T3

3'-AAAACGAGACCACUUAAUGUAGAAAGAA-5' (SEQ ID NO: 2266)

AAT-902 Diana: 5'-TTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTT-3' (SEQ ID NO: 2406)

5'-UGCUCUGGUGAAUUACAUCUUCUUtt-3' (SEQ ID NO: 2127)

3'-AAACGAGACCACUUAAUGUAGAAAGAAA-5' (SEQ ID NO: 2267)

AAT-903 Diana: 5'-TTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTT-3' (SEQ ID NO: 2407)

5'-GCUCUGGUGAAUUACAUCUUCUUta-3' (SEQ ID NO: 2128)

3'-AACGAGACCACUUAAUGUAGAAAGAAU-5' (SEQ ID NO: 2268)

AAT-904 Diana: 5'-TTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTA-3' (SEQ ID NO: 2408)

5'-CUUCUGGUGAAUUACAUCUUCUUaa-3' (SEQ ID NO: 2129)

3'-ACGAGACCACUUAAUGUAGAAAGAAU-5' (SEQ ID NO: 2269)

AAT-905 Diana: 5'-TGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAA-3' (SEQ ID NO: 2409)

5'-UCUCUGGUGAAUUACAUCUUCUUaa-3' (SEQ ID NO: 2130)

3'-CGAGACCACUUAAUGUAGAAAGAAU-5' (SEQ ID NO: 2270)

AAT-906 Diana: 5'-GCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAA-3' (SEQ ID NO: 2410)

5'-CUUGGUGAAUUACAUCUUCUUaa-3' (SEQ ID NO: 2131)

3'-GAGACCACUUAAUGUAGAAAGAAU-5' (SEQ ID NO: 2271)

AAT-907 Diana: 5'-CTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAG-3' (SEQ ID NO: 2411)

5'-UGGUGAAUUACAUCUUCUUAAAagg-3' (SEQ ID NO: 2132)

3'-AGACCACUUAAUGUAGAAAGAAUUCC-5' (SEQ ID NO: 2272)

AAT-908 Diana: 5'-TCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGG-3' (SEQ ID NO: 2412)

5'-GGUGAUUACAUCUUCUUAAAGgc-3' (SEQ ID NO: 2133)

3'-GACCACUUAAUGUAGAAAGAAUUCCG-5' (SEQ ID NO: 2273)

AAT-909 Diana: 5'-CTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGC-3' (SEQ ID NO: 2413)

5'-GUGAAUUACAUCUUCUUAAAAGGca-3' (SEQ ID NO: 2134)

3'-ACCACUUAAUGUAGAAAGAAUUCCGU-5' (SEQ ID NO: 2274)

AAT-910 Diana: 5'-TGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCA-3' (SEQ ID NO: 2414)

5'-UGAAAUUACAUCUUCUUAAAAGGCaa-3' (SEQ ID NO: 2135)

3'-CCACCUUAAUGUAGAAAGAAUUCCGUU-5' (SEQ ID NO: 2275)

AAT-911 Diana: 5'-GGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAA-3' (SEQ ID NO: 2415)

5'-GAAUUACAUCUUCUUAAAAGGCAaa-3' (SEQ ID NO: 2136)

3'-CACUUAAUGUAGAAAGAAUUCCGUU-5' (SEQ ID NO: 2276)

AAT-912 Diana: 5'-GTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAA-3' (SEQ ID NO: 2416)

5'-AAUUACAUCUUCUUAAAGGCAAat-3' (SEQ ID NO: 2137)

3'-ACUUAAUGUAGAAGAAUUUUCCGUUUA-5' (SEQ ID NO: 2277)

AAT-913 Diana: 5'-TGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAAT-3' (SEQ ID NO: 2417)

5'-AUUACAUCUUCUUAAAGGCAAAtg-3' (SEQ ID NO: 2138)

3'-CUUAAUGUAGAAGAAUUUUCCGUUUAC-5' (SEQ ID NO: 2278)

AAT-914 Diana: 5'-GAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATG-3' (SEQ ID NO: 2418)

5'-UUACAUCUUCUUAAAGGCAAAUgg-3' (SEQ ID NO: 2139)

3'-UUAAUGUAGAAGAAUUUUCCGUUUACC-5' (SEQ ID NO: 2279)

AAT-915 Diana: 5'-AATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGG-3' (SEQ ID NO: 2419)

5'-UUACAUCUUCUUAAAGGCAAAUGgg-3' (SEQ ID NO: 2140)

3'-UUAAUGUAGAAGAAUUUUCCGUUUACCC-5' (SEQ ID NO: 2280)

AAT-916 Diana: 5'-ATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGG-3' (SEQ ID NO: 2420)

5'-AUACAUCUUCUUAAAGGCAAAUGGga-3' (SEQ ID NO: 2141)

3'-AAUGUAGAAGAAUUUUCCGUUUACCCU-5' (SEQ ID NO: 2281)

AAT-917 Diana: 5'-TTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGA-3' (SEQ ID NO: 2421)

5'-CAUCUUCUUAAAGGCAAAUGGGag-3' (SEQ ID NO: 2142)

3'-AUGUAGAAGAAUUUUCCGUUUACCCUC-5' (SEQ ID NO: 2282)

AAT-918 Diana: 5'-TACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAG-3' (SEQ ID NO: 2422)

5'-UUCUUAAAGGCAAAUGGGAGAGac-3' (SEQ ID NO: 2143)

3'-AGAAGAAUUUUCCGUUUACCCUCUCUG-5' (SEQ ID NO: 2283)

AAT-922 Diana: 5'-TCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGAC-3' (SEQ ID NO: 2423)

5'-CUUUAAAGGCAAAUGGGAGAGACcc-3' (SEQ ID NO: 2144)

3'-AAGAAUUUUCCGUUUACCCUCUCUGGG-5' (SEQ ID NO: 2284)

AAT-924 Diana: 5'-TTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCC-3' (SEQ ID NO: 2424)

5'-GCAAUGGGAGAGACCCUUGAAgt-3' (SEQ ID NO: 2145)

3'-UCCGUUUACCCUCUCUGGAAACUUCA-5' (SEQ ID NO: 2285)

AAT-932 Diana: 5'-AGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGT-3' (SEQ ID NO: 2425)

5'-CAAUGGGAGAGACCCUUGAAGtc-3' (SEQ ID NO: 2146)

3'-CCGUUUACCCUCUCUGGAAACUUCAG-5' (SEQ ID NO: 2286)

AAT-933 Diana: 5'-GGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTC-3' (SEQ ID NO: 2426)

5'-AAUGGGAGAGACCCUUGAAGUca-3' (SEQ ID NO: 2147)
 3'-CGUUUACCCUCUCUGGAAACUUCAGU-5' (SEQ ID NO: 2287)
 AAT-934 Diana: 5'-GCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCA-3' (SEQ ID NO: 2427)

5'-AAUGGGAGAGACCCUUGAAGUCaa-3' (SEQ ID NO: 2148)
 3'-GUUUUACCCUCUCUGGAAACUUCAGUU-5' (SEQ ID NO: 2288)
 AAT-935 Diana: 5'-CAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAA-3' (SEQ ID NO: 2428)

5'-UGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGaa-3' (SEQ ID NO: 2149)
 3'-CGACAGGUCGACCCACGACGACUACUU-5' (SEQ ID NO: 2289)
 AAT-1061 Diana: 5'-GCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAA-3' (SEQ ID NO: 2429)

5'-GUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAaa-3' (SEQ ID NO: 2150)
 3'-GACAGGUCGACCCACGACGACUACUUU-5' (SEQ ID NO: 2290)
 AAT-1062 Diana: 5'-CTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA-3' (SEQ ID NO: 2430)

5'-UCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAat-3' (SEQ ID NO: 2151)
 3'-ACAGGUCGACCCACGACGACUACUUUA-5' (SEQ ID NO: 2291)
 AAT-1063 Diana: 5'-TGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAAT-3' (SEQ ID NO: 2431)

5'-CCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAta-3' (SEQ ID NO: 2152)
 3'-CAGGUCGACCCACGACGACUACUUUAU-5' (SEQ ID NO: 2292)
 AAT-1064 Diana: 5'-GTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATA-3' (SEQ ID NO: 2432)

5'-CAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUac-3' (SEQ ID NO: 2153)
 3'-AGGUCGACCCACGACGACUACUUUAUG-5' (SEQ ID NO: 2293)
 AAT-1065 Diana: 5'-TCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATAC-3' (SEQ ID NO: 2433)

5'-AGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUAcc-3' (SEQ ID NO: 2154)
 3'-GGUCGACCCACGACGACUACUUUAUGG-5' (SEQ ID NO: 2294)
 AAT-1066 Diana: 5'-CCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACC-3' (SEQ ID NO: 2434)

5'-GCUGGGGUGCUGCUGAUGAAAUACct-3' (SEQ ID NO: 2155)
 3'-GUUCACCCACGACGACUACUUUAUGGA-5' (SEQ ID NO: 2295)
 AAT-1067 Diana: 5'-CAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCT-3' (SEQ ID NO: 2435)

5'-CUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACctg-3' (SEQ ID NO: 2156)
 3'-UCGACCCACGACGACUACUUUAUGGAC-5' (SEQ ID NO: 2296)
 AAT-1068 Diana: 5'-AGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTG-3' (SEQ ID NO: 2436)

ES 2 905 257 T3

5'-UGGGUGCUGCUGAUGAAUACCUgg-3' (SEQ ID NO: 2157)
3'-CGACCCACGACGACUACUUUUAUGGACC-5' (SEQ ID NO: 2297)
AAT-1069 Diana: 5'-GCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGG-3' (SEQ ID NO: 2437)

5'-GGGUGCUGCUGAUGAAUACCUgg-3' (SEQ ID NO: 2158)
3'-GACCCACGACGACUACUUUUAUGGACCC-5' (SEQ ID NO: 2298)
AAT-1070 Diana: 5'-CTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGG-3' (SEQ ID NO: 2438)

5'-GUGCUGCUGAUGAAUACCUGGGca-3' (SEQ ID NO: 2159)
3'-CCCACGACGACUACUUUUAUGGACCCGU-5' (SEQ ID NO: 2299)
AAT-1072 Diana: 5'-GGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCA-3' (SEQ ID NO: 2439)

5'-UGCUGCUGAUGAAUACCUGGGCaa-3' (SEQ ID NO: 2160)
3'-CCACGACGACUACUUUUAUGGACCCGUU-5' (SEQ ID NO: 2300)
AAT-1073 Diana: 5'-GGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAA-3' (SEQ ID NO: 2440)

5'-GCUUGCUGAUGAAUACCUGGGCAat-3' (SEQ ID NO: 2161)
3'-CACGACGACUACUUUUAUGGACCCGUUA-5' (SEQ ID NO: 2301)
AAT-1074 Diana: 5'-GTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAAT-3' (SEQ ID NO: 2441)

5'-CUGCUGAUGAAUACCUGGGCAAtg-3' (SEQ ID NO: 2162)
3'-ACGACGACUACUUUUAUGGACCCGUUAC-5' (SEQ ID NO: 2302)
AAT-1075 Diana: 5'-TGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATG-3' (SEQ ID NO: 2442)

5'-UGCUGAUGAAUACCUGGGCAAUgc-3' (SEQ ID NO: 2163)
3'-CGACGACUACUUUUAUGGACCCGUUACG-5' (SEQ ID NO: 2303)
AAT-1076 Diana: 5'-GCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGC-3' (SEQ ID NO: 2443)

5'-GCUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGcc-3' (SEQ ID NO: 2164)
3'-GACGACUACUUUUAUGGACCCGUUACGG-5' (SEQ ID NO: 2304)
AAT-1077 Diana: 5'-CTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCC-3' (SEQ ID NO: 2444)

5'-CUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGCca-3' (SEQ ID NO: 2165)
3'-ACGACUACUUUUAUGGACCCGUUACGGU-5' (SEQ ID NO: 2305)
AAT-1078 Diana: 5'-TGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCA-3' (SEQ ID NO: 2445)

5'-UGAUGAAAUACCUGGGCAAUGCCac-3' (SEQ ID NO: 2166)
3'-CGACUACUUUAUGGACCCGUUACGGUG-5' (SEQ ID NO: 2306)
AAT-1079 Diana: 5'-GCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCAC-3' (SEQ ID NO: 2446)

5'-GAUGAUAAUACCUGGGCAAUGCCAcc-3' (SEQ ID NO: 2167)

ES 2 905 257 T3

3'-GACUACUUUAUGGACCCGUUACGGUGG-5' (SEQ ID NO: 2307)

AAT-1080 Diana: 5'-CTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACC-3' (SEQ ID NO: 2447)

5'-AUGAAAUACCUGGGCAUAGCCACcg-3' (SEQ ID NO: 2168)

3'-ACUACUUUAUGGACCCGUUACGGUGGC-5' (SEQ ID NO: 2308)

AAT-1081 Diana: 5'-TGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCG-3' (SEQ ID NO: 2448)

5'-GAAAUACCUGGGCAUAGCCACCGcc-3' (SEQ ID NO: 2169)

3'-UACUUAUGGACCCGUUACGGUGGCGG-5' (SEQ ID NO: 2309)

AAT-1083 Diana: 5'-ATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCC-3' (SEQ ID NO: 2449)

5'-CAGCACCUAGAAAUGAACUCACcc-3' (SEQ ID NO: 2170)

3'-AUGUCGUGGACCUUUUACUUGAGUGGG-5' (SEQ ID NO: 2310)

AAT-1138 Diana: 5'-TACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCC-3' (SEQ ID NO: 2450)

5'-CUGGAAAAUGAACUCACCCACGAta-3' (SEQ ID NO: 2171)

3'-UGGACCUUUUACUUGAGUGGGUGCUAU-5' (SEQ ID NO: 2311)

AAT-1144 Diana: 5'-ACCTGGAAAATGAACTCACCCACGATA-3' (SEQ ID NO: 2451)

5'-UGGAAAAUGAACUCACCCACGAUat-3' (SEQ ID NO: 2172)

3'-GGACCUUUUACUUGAGUGGGUGCUAUA-5' (SEQ ID NO: 2312)

AAT-1145 Diana: 5'-CCTGGAAAATGAACTCACCCACGATAT-3' (SEQ ID NO: 2452)

5'-GAUUAUCAACCAAGUCCUGGAaa-3' (SEQ ID NO: 2173)

3'-UGCUAUAUAGUGGUUCAAGGACCUUU-5' (SEQ ID NO: 2313)

AAT-1165 Diana: 5'-ACGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAA-3' (SEQ ID NO: 2453)

5'-CAAGUCCUGGAAAUGAAGACAg-3' (SEQ ID NO: 2174)

3'-UGGUUCAAGGACCUUUACUUCUGUCU-5' (SEQ ID NO: 2314)

AAT-1176 Diana: 5'-ACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGA-3' (SEQ ID NO: 2454)

5'-CCAUUACUGGAACCUAUGAUCUGaa-3' (SEQ ID NO: 2175)

3'-CAGGUAAUGACCUUGGAUACUAGACUU-5' (SEQ ID NO: 2315)

AAT-1232 Diana: 5'-GTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAA-3' (SEQ ID NO: 2455)

5'-CAUUACUGGAACCUAUGAUCUGAag-3' (SEQ ID NO: 2176)

3'-AGGUAAUGACCUUGGAUACUAGACUUC-5' (SEQ ID NO: 2316)

AAT-1233 Diana: 5'-TCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAG-3' (SEQ ID NO: 2456)

5'-AUUACUGGAACCUAUGAUCUGAAga-3' (SEQ ID NO: 2177)

3'-GGUAAUGACCUUGGAUACUAGACUUCU-5' (SEQ ID NO: 2317)

AAT-1234 Diana: 5'-CCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGA-3' (SEQ ID NO: 2457)

5'-UUACUGGAACCUAUGAUCUGAAGag-3' (SEQ ID NO: 2178)

3'-GUAAUGACCUUGGAUACUAGACUUCUC-5' (SEQ ID NO: 2318)

AAT-1235 Diana: 5'-CATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAG-3' (SEQ ID NO: 2458)

5'-UACUUGGAACCUAUGAUCUGAAGAgc-3' (SEQ ID NO: 2179)

3'-UAAUGACCUUGGAUACUAGACUUCUCG-5' (SEQ ID NO: 2319)

AAT-1236 Diana: 5'-ATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGC-3' (SEQ ID NO: 2459)

5'-ACUGGAACCUAUGAUCUUGAAGAGcg-3' (SEQ ID NO: 2180)

3'-AAUGACCUUGGAUACUAGACUUCUCGC-5' (SEQ ID NO: 2320)

AAT-1237 Diana: 5'-TTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCG-3' (SEQ ID NO: 2460)

5'-CUGGAACCUAUGAUCUUGAAGAGCgt-3' (SEQ ID NO: 2181)

3'-AUGACCUUGGAUACUAGACUUCUCGCA-5' (SEQ ID NO: 2321)

AAT-1238 Diana: 5'-TACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGT-3' (SEQ ID NO: 2461)

5'-UGGAACCUAUGAUCUUGAAGAGCGtc-3' (SEQ ID NO: 2182)

3'-UGACCUUGGAUACUAGACUUCUCGCAG-5' (SEQ ID NO: 2322)

AAT-1239 Diana: 5'-ACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTC-3' (SEQ ID NO: 2462)

5'-GGAACCUAUGAUCUUGAAGAGCGUcc-3' (SEQ ID NO: 2183)

3'-GACCUUGGAUACUAGACUUCUCGCAGG-5' (SEQ ID NO: 2323)

AAT-1240 Diana: 5'-CTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTCC-3' (SEQ ID NO: 2463)

5'-AUCACUAAGGUCUUCAGCAAUGGgg-3' (SEQ ID NO: 2184)

3'-CGUAGUGAUUCCAGAAGUCGUUACCCC-5' (SEQ ID NO: 2324)

AAT-1279 Diana: 5'-GCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGG-3' (SEQ ID NO: 2464)

5'-UCACUAAGGUCUUCAGCAAUGGGgc-3' (SEQ ID NO: 2185)

3'-GUAGUGAUUCCAGAAGUCGUUACCCCG-5' (SEQ ID NO: 2325)

AAT-1280 Diana: 5'-CATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGC-3' (SEQ ID NO: 2465)

5'-CACUAAGGUCUUCAGCAAUGGGGct-3' (SEQ ID NO: 2186)

3'-UAGUGAUUCCAGAAGUCGUUACCCCGA-5' (SEQ ID NO: 2326)

AAT-1281 Diana: 5'-ATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCT-3' (SEQ ID NO: 2466)

5'-CUAAGGUCUUCAGCAAUGGGGCUga-3' (SEQ ID NO: 2187)

3'-GUGAUUCCAGAAGUCGUUACCCCGACU-5' (SEQ ID NO: 2327)

AAT-1283 Diana: 5'-CACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGA-3' (SEQ ID NO: 2467)

5'-UAAGGUCUUCAGCAUAUGGGGCUGac-3' (SEQ ID NO: 2188)
 3'-UGAUUCCAGAAGUCGUACCCCGACUG-5' (SEQ ID NO: 2328)
 AAT-1284 Diana: 5'-ACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGAC-3' (SEQ ID NO: 2468)

5'-UGAAGCUCUCCAAGGCCGUGCAUaa-3' (SEQ ID NO: 2189)
 3'-GGACUUCGAGAGGUUCGGGCACGUAUU-5' (SEQ ID NO: 2329)
 AAT-1337 Diana: 5'-CCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAA-3' (SEQ ID NO: 2469)

5'-GAAGCUCUCCAAGGCCGUGCAUAag-3' (SEQ ID NO: 2190)
 3'-GACUUCGAGAGGUUCGGGCACGUAUU-5' (SEQ ID NO: 2330)
 AAT-1338 Diana: 5'-CTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAG-3' (SEQ ID NO: 2470)

5'-AAGCUCUCCAAGGCCGUGCAUAAg-3' (SEQ ID NO: 2191)
 3'-ACUUCGAGAGGUUCGGGCACGUAUU-5' (SEQ ID NO: 2331)
 AAT-1339 Diana: 5'-TGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGG-3' (SEQ ID NO: 2471)

5'-CCGAGGUCAAGUUACACAAACCCtt-3' (SEQ ID NO: 2192)
 3'-GGGGCUCCAGUUAAGUUGUUUGGAA-5' (SEQ ID NO: 2332)
 AAT-1442 Diana: 5'-CCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTT-3' (SEQ ID NO: 2472)

5'-CGAGGUCAAGUUACACAAACCCUtt-3' (SEQ ID NO: 2193)
 3'-GGGCUCCAGUUAAGUUGUUUGGAAA-5' (SEQ ID NO: 2333)
 AAT-1443 Diana: 5'-CCCAGAGTCAAGTTCAACAAACCCTTT-3' (SEQ ID NO: 2473)

5'-GAGGUCAAGUUACACAAACCCUtg-3' (SEQ ID NO: 2194)
 3'-GGCUCCAGUUAAGUUGUUUGGAAAC-5' (SEQ ID NO: 2334)
 AAT-1444 Diana: 5'-CCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTG-3' (SEQ ID NO: 2474)

5'-AGGUCAAGUUACACAAACCCUUgt-3' (SEQ ID NO: 2195)
 3'-GCUCCAAGUUAAGUUGUUUGGAAACA-5' (SEQ ID NO: 2335)
 AAT-1445 Diana: 5'-CGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGT-3' (SEQ ID NO: 2475)

5'-GGUCAAGUUACACAAACCCUUgtc-3' (SEQ ID NO: 2196)
 3'-CUCCAGUUAAGUUGUUUGGAAACAG-5' (SEQ ID NO: 2336)
 AAT-1446 Diana: 5'-GAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTC-3' (SEQ ID NO: 2476)

5'-GUCAAGUUACACAAACCCUUUGt-3' (SEQ ID NO: 2197)
 3'-UCCAGUUAAGUUGUUUGGAAACAGA-5' (SEQ ID NO: 2337)
 AAT-1447 Diana: 5'-AGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCT-3' (SEQ ID NO: 2477)

5'-UCAAGUUCAACAAACCCUUUGUCtt-3' (SEQ ID NO: 2198)
 3'-CCAGUUAAGUUGUUUGGAAACAGAA-5' (SEQ ID NO: 2338)
 AAT-1448 Diana: 5'-GGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTT-3' (SEQ ID NO: 2478)

5'-CAAGUUCAACAAACCCUUUGUCUtc-3' (SEQ ID NO: 2199)
 3'-CAGUUAAGUUGUUUGGAAACAGAAG-5' (SEQ ID NO: 2339)
 AAT-1449 Diana: 5'-GTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTC-3' (SEQ ID NO: 2479)

5'-AAGUUAACAAACCCUUUGUCUct-3' (SEQ ID NO: 2200)
 3'-AGUUAAGUUGUUUGGAAACAGAAGA-5' (SEQ ID NO: 2340)
 AAT-1450 Diana: 5'-TCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCT-3' (SEQ ID NO: 2480)

5'-AGUUAACAAACCCUUUGUCUctt-3' (SEQ ID NO: 2201)
 3'-GUUCAAGUUGUUUGGAAACAGAAGAA-5' (SEQ ID NO: 2341)
 AAT-1451 Diana: 5'-CAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTT-3' (SEQ ID NO: 2481)

Tabla 13: ARNicD anti- α -1 antitripsina humanos adicionales, Dúplex no modificados (asimétricos)

5'-CCAGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACA-3' (SEQ ID NO: 2482)
 3'-GGGGUCCCUCUACGACGGGUCUUCUGU-5' (SEQ ID NO: 2202)
 AAT-366 Diana: 5'-CCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACA-3' (SEQ ID NO: 2342)

5'-CAGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAG-3' (SEQ ID NO: 2483)
 3'-GGGUCCCUCUACGACGGGUCUUCUGUC-5' (SEQ ID NO: 2203)
 AAT-367 Diana: 5'-CCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAG-3' (SEQ ID NO: 2343)

5'-AGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGA-3' (SEQ ID NO: 2484)
 3'-GGUCCCUCUACGACGGGUCUUCUGUCU-5' (SEQ ID NO: 2204)
 AAT-368 Diana: 5'-CCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGA-3' (SEQ ID NO: 2344)

5'-GGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGAU-3' (SEQ ID NO: 2485)
 3'-GUCCCUCUACGACGGGUCUUCUGUCUA-5' (SEQ ID NO: 2205)
 AAT-369 Diana: 5'-CAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGAT-3' (SEQ ID NO: 2345)

5'-GGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGAU-3' (SEQ ID NO: 2486)
 3'-UCCCUCUACGACGGGUCUUCUGUCUAU-5' (SEQ ID NO: 2206)
 AAT-370 Diana: 5'-AGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATA-3' (SEQ ID NO: 2346)

5'-GAGAUGCUGCCCAGAAGACAGAUAC-3' (SEQ ID NO: 2487)
 3'-CCCUCUACGACGGGUCUUCUGUCUAUG-5' (SEQ ID NO: 2207)
 AAT-371 Diana: 5'-GGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATAC-3' (SEQ ID NO: 2347)

5'-GAUACAUCCCACCAUGAUCAGGAUC-3' (SEQ ID NO: 2488)
3'-GUCUAUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAG-5' (SEQ ID NO: 2208)
AAT-391 Diana: 5'-CAGATACATCCCACCATGATCAGGATC-3' (SEQ ID NO: 2348)

5'-AUACAUCCCACCAUGAUCAGGAUCA-3' (SEQ ID NO: 2489)
3'-UCUAUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAGU-5' (SEQ ID NO: 2209)
AAT-392 Diana: 5'-AGATACATCCCACCATGATCAGGATCA-3' (SEQ ID NO: 2349)

5'-UACAUCCCACCAUGAUCAGGAUCAC-3' (SEQ ID NO: 2490)
3'-CUAUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAGUG-5' (SEQ ID NO: 2210)
AAT-393 Diana: 5'-GATACATCCCACCATGATCAGGATCAC-3' (SEQ ID NO: 2350)

5'-ACAUCCCACCAUGAUCAGGAUCACC-3' (SEQ ID NO: 2491)
3'-UAUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAGUGG-5' (SEQ ID NO: 2211)
AAT-394 Diana: 5'-ATACATCCCACCATGATCAGGATCACC-3' (SEQ ID NO: 2351)

5'-ACCAGUCCAACAGCACCAUAUCUU-3' (SEQ ID NO: 2492)
3'-UGUGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAA-5' (SEQ ID NO: 2212)
AAT-485 Diana: 5'-ACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTT-3' (SEQ ID NO: 2352)

5'-CCAGUCCAACAGCACCAUAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2493)
3'-GUGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAG-5' (SEQ ID NO: 2213)
AAT-486 Diana: 5'-CACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTC-3' (SEQ ID NO: 2353)

5'-CAGUCCAACAGCACCAUAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2494)
3'-UGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGA-5' (SEQ ID NO: 2214)
AAT-487 Diana: 5'-ACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCT-3' (SEQ ID NO: 2354)

5'-AGUCCAACAGCACCAUAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 2495)
3'-GGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAA-5' (SEQ ID NO: 2215)
AAT-488 Diana: 5'-CCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTT-3' (SEQ ID NO: 2355)

5'-GUCCAACAGCACCAUAUCUUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2496)
3'-GUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAG-5' (SEQ ID NO: 2216)
AAT-489 Diana: 5'-CAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTC-3' (SEQ ID NO: 2356)

5'-UCCAACAGCACCAUAUCUUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2497)
3'-UCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGA-5' (SEQ ID NO: 2217)
AAT-490 Diana: 5'-AGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCT-3' (SEQ ID NO: 2357)

5'-CCAACAGCACCAUAUCUUCUUCUC-3' (SEQ ID NO: 2498)

ES 2 905 257 T3

3'-CAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAG-5' (SEQ ID NO: 2218)
AAT-491 Diana: 5'-GTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTC-3' (SEQ ID NO: 2358)

5'-CAACAGCACCAUAUCUUCUUCUCC-3' (SEQ ID NO: 2499)
3'-AGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGG-5' (SEQ ID NO: 2219)
AAT-492 Diana: 5'-TCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCC-3' (SEQ ID NO: 2359)

5'-AACAGCACCAUAUCUUCUUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 2500)
3'-GGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGG-5' (SEQ ID NO: 2220)
AAT-493 Diana: 5'-CCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCC-3' (SEQ ID NO: 2360)

5'-ACAGCACCAUAUCUUCUUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 2501)
3'-GUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGG-5' (SEQ ID NO: 2221)
AAT-494 Diana: 5'-CAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCC-3' (SEQ ID NO: 2361)

5'-CAGCACCAUAUCUUCUUCUCCCCA-3' (SEQ ID NO: 2502)
3'-UUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGU-5' (SEQ ID NO: 2222)
AAT-495 Diana: 5'-AACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCA-3' (SEQ ID NO: 2362)

5'-AGCACCAUAUCUUCUUCUCCCCAG-3' (SEQ ID NO: 2503)
3'-UGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUC-5' (SEQ ID NO: 2223)
AAT-496 Diana: 5'-ACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAG-3' (SEQ ID NO: 2363)

5'-GCACCAUAUCUUCUUCUCCCCAGU-3' (SEQ ID NO: 2504)
3'-GUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCA-5' (SEQ ID NO: 2224)
AAT-497 Diana: 5'-CAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGT-3' (SEQ ID NO: 2364)

5'-CACCAUAUCUUCUUCUCCCCAGUG-3' (SEQ ID NO: 2505)
3'-UCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCAC-5' (SEQ ID NO: 2225)
AAT-498 Diana: 5'-AGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTG-3' (SEQ ID NO: 2365)

5'-ACCAUAUCUUCUUCUCCCCAGUGA-3' (SEQ ID NO: 2506)
3'-CGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACU-5' (SEQ ID NO: 2226)
AAT-499 Diana: 5'-GCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGA-3' (SEQ ID NO: 2366)

5'-CCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUU-3' (SEQ ID NO: 2507)
3'-AGGGGUCACUCGUAGCGAUGUCGGAAA-5' (SEQ ID NO: 2227)
AAT-516 Diana: 5'-TCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTT-3' (SEQ ID NO: 2367)

5'-CCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 2508)
3'-GGGGUCACUCGUAGCGAUGUCGGAAAC-5' (SEQ ID NO: 2228)

ES 2 905 257 T3

AAT-517 Diana: 5'-CCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTG-3' (SEQ ID NO: 2368)

5'-CAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUGC-3' (SEQ ID NO: 2509)

3'-GGGUCACUCGUAGCGAUGUCGGAACG-5' (SEQ ID NO: 2229)

AAT-518 Diana: 5'-CCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGC-3' (SEQ ID NO: 2369)

5'-AGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUGCA-3' (SEQ ID NO: 2510)

3'-GGUCACUCGUAGCGAUGUCGGAACGU-5' (SEQ ID NO: 2230)

AAT-519 Diana: 5'-CCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCA-3' (SEQ ID NO: 2370)

5'-GUGAGCAUCGCUACAGCCUUUGCAA-3' (SEQ ID NO: 2511)

3'-GUCACUCGUAGCGAUGUCGGAACGUU-5' (SEQ ID NO: 2231)

AAT-520 Diana: 5'-CAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAA-3' (SEQ ID NO: 2371)

5'-UGAGCAUCGCUACAGCCUUUGCAAU-3' (SEQ ID NO: 2512)

3'-UCACUCGUAGCGAUGUCGGAACGUUA-5' (SEQ ID NO: 2232)

AAT-521 Diana: 5'-AGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAAT-3' (SEQ ID NO: 2372)

5'-GAGCAUCGCUACAGCCUUUGCAAUG-3' (SEQ ID NO: 2513)

3'-CACUCGUAGCGAUGUCGGAACGUUAC-5' (SEQ ID NO: 2233)

AAT-522 Diana: 5'-GTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATG-3' (SEQ ID NO: 2373)

5'-AGCAUCGCUACAGCCUUUGCAAUGC-3' (SEQ ID NO: 2514)

3'-ACUCGUAGCGAUGUCGGAACGUUACG-5' (SEQ ID NO: 2234)

AAT-523 Diana: 5'-TGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGC-3' (SEQ ID NO: 2374)

5'-GCAUCGCUACAGCCUUUGCAAUGCU-3' (SEQ ID NO: 2515)

3'-CUCGUAGCGAUGUCGGAACGUUACGA-5' (SEQ ID NO: 2235)

AAT-524 Diana: 5'-GAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCT-3' (SEQ ID NO: 2375)

5'-CAUCGCUACAGCCUUUGCAAUGCUC-3' (SEQ ID NO: 2516)

3'-UCGUAGCGAUGUCGGAACGUUACGAG-5' (SEQ ID NO: 2236)

AAT-525 Diana: 5'-AGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTC-3' (SEQ ID NO: 2376)

5'-AUCGCUACAGCCUUUGCAAUGCUCU-3' (SEQ ID NO: 2517)

3'-CGUAGCGAUGUCGGAACGUUACGAGA-5' (SEQ ID NO: 2237)

AAT-526 Diana: 5'-GCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCT-3' (SEQ ID NO: 2377)

5'-UCGCUACAGCCUUUGCAAUGCUCUC-3' (SEQ ID NO: 2518)

3'-GUAGCGAUGUCGGAACGUUACGAGAG-5' (SEQ ID NO: 2238)

AAT-527 Diana: 5'-CATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTC-3' (SEQ ID NO: 2378)

5'-CGCUACAGCCUUUGCAAUGCUCUCC-3' (SEQ ID NO: 2519)
3'-UAGCGAUGUCGGAAACGUUACGAGAGG-5' (SEQ ID NO: 2239)
AAT-528 Diana: 5'-ATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCC-3' (SEQ ID NO: 2379)

5'-GCUACAGCCUUUGCAAUGCUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 2520)
3'-AGCGAUGUCGGAAACGUUACGAGAGGG-5' (SEQ ID NO: 2240)
AAT-529 Diana: 5'-TCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCC-3' (SEQ ID NO: 2380)

5'-CUACAGCCUUUGCAAUGCUCUCCCU-3' (SEQ ID NO: 2521)
3'-GCGAUGUCGGAAACGUUACGAGAGGGA-5' (SEQ ID NO: 2241)
AAT-530 Diana: 5'-CGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCT-3' (SEQ ID NO: 2381)

5'-UACAGCCUUUGCAAUGCUCUCCCUG-3' (SEQ ID NO: 2522)
3'-CGAUGUCGGAAACGUUACGAGAGGGAC-5' (SEQ ID NO: 2242)
AAT-531 Diana: 5'-GCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTG-3' (SEQ ID NO: 2382)

5'-CCUGGGGACCAAGGCUGACACUCAC-3' (SEQ ID NO: 2523)
3'-AGGGACCCCUUGGUUCCGACUGUGAGUG-5' (SEQ ID NO: 2243)
AAT-552 Diana: 5'-TCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCAC-3' (SEQ ID NO: 2383)

5'-GGGACCAAGGCUGACACUCACGAUG-3' (SEQ ID NO: 2524)
3'-ACCCCUUGGUUCCGACUGUGAGUGCUAC-5' (SEQ ID NO: 2244)
AAT-556 Diana: 5'-TGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATG-3' (SEQ ID NO: 2384)

5'-GGACCAAGGCUGACACUCACGAUGA-3' (SEQ ID NO: 2525)
3'-CCCCUGGUUCCGACUGUGAGUGCUACU-5' (SEQ ID NO: 2245)
AAT-557 Diana: 5'-GGGGACCAAGGCTGACACTCACGATGA-3' (SEQ ID NO: 2385)

5'-GACCAAGGCUGACACUCACGAUGAA-3' (SEQ ID NO: 2526)
3'-CCCUUGGUUCCGACUGUGAGUGCUACUU-5' (SEQ ID NO: 2246)
AAT-558 Diana: 5'-GGGACCAAGGCTGACACTCACGATGAA-3' (SEQ ID NO: 2386)

5'-UGAAAUCCUGGAGGGCCUGAAUUUC-3' (SEQ ID NO: 2527)
3'-CUACUUUAGGACCUCCCGACUUAAG-5' (SEQ ID NO: 2247)
AAT-579 Diana: 5'-GATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCA-3' (SEQ ID NO: 2387)

5'-GAAAUCCUGGAGGGCCUGAAUUUCA-3' (SEQ ID NO: 2528)
3'-UACUUUAGGACCUCCCGACUUAAGU-5' (SEQ ID NO: 2248)
AAT-580 Diana: 5'-ATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCA-3' (SEQ ID NO: 2388)

ES 2 905 257 T3

5'-UCCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCU-3' (SEQ ID NO: 2529)
3'-CUAGGUACUUCCGAAGGUCCUUGAGGA-5' (SEQ ID NO: 2249)
AAT-632 Diana: 5'-GATCCATGAAGGCTTCCAGGAACCTCCT-3' (SEQ ID NO: 2389)

5'-CCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCUC-3' (SEQ ID NO: 2530)
3'-UAGGUACUUCCGAAGGUCCUUGAGGAG-5' (SEQ ID NO: 2250)
AAT-633 Diana: 5'-ATCCATGAAGGCTTCCAGGAACCTCCTC-3' (SEQ ID NO: 2390)

5'-GGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAG-3' (SEQ ID NO: 2531)
3'-CCCCUGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUC-5' (SEQ ID NO: 2251)
AAT-801 Diana: 5'-GGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAG-3' (SEQ ID NO: 2391)

5'-GACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGA-3' (SEQ ID NO: 2532)
3'-CCCUGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCU-5' (SEQ ID NO: 2252)
AAT-802 Diana: 5'-GGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGA-3' (SEQ ID NO: 2392)

5'-ACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAU-3' (SEQ ID NO: 2533)
3'-CCUGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUA-5' (SEQ ID NO: 2253)
AAT-803 Diana: 5'-GGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAT-3' (SEQ ID NO: 2393)

5'-CACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAU-3' (SEQ ID NO: 2534)
3'-CUGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAG-5' (SEQ ID NO: 2254)
AAT-804 Diana: 5'-GACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATC-3' (SEQ ID NO: 2394)

5'-ACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCA-3' (SEQ ID NO: 2535)
3'-UGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAGU-5' (SEQ ID NO: 2255)
AAT-805 Diana: 5'-ACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCA-3' (SEQ ID NO: 2395)

5'-CCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAA-3' (SEQ ID NO: 2536)
3'-GUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAGUU-5' (SEQ ID NO: 2256)
AAT-806 Diana: 5'-CACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAA-3' (SEQ ID NO: 2396)

5'-CGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAAC-3' (SEQ ID NO: 2537)
3'-UGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUG-5' (SEQ ID NO: 2257)
AAT-807 Diana: 5'-ACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAAC-3' (SEQ ID NO: 2397)

5'-GAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAACG-3' (SEQ ID NO: 2538)
3'-GGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGC-5' (SEQ ID NO: 2258)
AAT-808 Diana: 5'-CCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACG-3' (SEQ ID NO: 2398)

5'-AAGAGGCCAAGAAACAGAUCAACGA-3' (SEQ ID NO: 2539)

ES 2 905 257 T3

3'-GCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGCU-5' (SEQ ID NO: 2259)

AAT-809 Diana: 5'-CGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGA-3' (SEQ ID NO: 2399)

5'-AGAGGCCAAGAAACAGAUCAACGAU-3' (SEQ ID NO: 2540)

3'-CUUCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGCUA-5' (SEQ ID NO: 2260)

AAT-810 Diana: 5'-GAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGAT-3' (SEQ ID NO: 2400)

5'-GAGGCCAAGAAACAGAUCAACGAUU-3' (SEQ ID NO: 2541)

3'-UUCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGCUAA-5' (SEQ ID NO: 2261)

AAT-811 Diana: 5'-AAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATT-3' (SEQ ID NO: 2401)

5'-AGGCCAAGAAACAGAUCAACGAUUA-3' (SEQ ID NO: 2542)

3'-UCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGCUAAU-5' (SEQ ID NO: 2262)

AAT-812 Diana: 5'-AGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTA-3' (SEQ ID NO: 2402)

5'-GGCCAAGAAACAGAUCAACGAUUAC-3' (SEQ ID NO: 2543)

3'-CUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGCUAAUG-5' (SEQ ID NO: 2263)

AAT-813 Diana: 5'-GAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTAC-3' (SEQ ID NO: 2403)

5'-UUUUGCUCUGGUGAAUUACAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2544)

3'-CAAAAACGAGACCACUUAUUGUAGAAG-5' (SEQ ID NO: 2264)

AAT-900 Diana: 5'-GTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTC-3' (SEQ ID NO: 2404)

5'-UUUGCUCUGGUGAAUUACAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2545)

3'-AAAAACGAGACCACUUAUUGUAGAAGA-5' (SEQ ID NO: 2265)

AAT-901 Diana: 5'-TTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCT-3' (SEQ ID NO: 2405)

5'-UUGCUCUGGUGAAUUACAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 2546)

3'-AAAACGAGACCACUUAUUGUAGAAGAA-5' (SEQ ID NO: 2266)

AAT-902 Diana: 5'-TTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTT-3' (SEQ ID NO: 2406)

5'-UGCUCUGGUGAAUUACAUCUUCUUU-3' (SEQ ID NO: 2547)

3'-AAACGAGACCACUUAUUGUAGAAGAAA-5' (SEQ ID NO: 2267)

AAT-903 Diana: 5'-TTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTT-3' (SEQ ID NO: 2407)

5'-GCUCUGGUGAAUUACAUCUUCUUUA-3' (SEQ ID NO: 2548)

3'-AACGAGACCACUUAUUGUAGAAGAAAU-5' (SEQ ID NO: 2268)

AAT-904 Diana: 5'-TTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTA-3' (SEQ ID NO: 2408)

5'-CUCUGGUGAAUUACAUCUUCUUUAA-3' (SEQ ID NO: 2549)

3'-ACGAGACCACUUAUUGUAGAAGAAAUU-5' (SEQ ID NO: 2269)

AAT-905 Diana: 5'-TGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAA-3' (SEQ ID NO: 2409)

5'-UCUGGUGAAUUACAUCUUCUUUAAA-3' (SEQ ID NO: 2550)

3'-CGAGACCACUUAUUGUAGAAGAAAUUU-5' (SEQ ID NO: 2270)

AAT-906 Diana: 5'-GCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAA-3' (SEQ ID NO: 2410)

5'-CUGGUGAAUUACAUCUUCUUUAAAG-3' (SEQ ID NO: 2551)

3'-GAGACCACUUAUUGUAGAAGAAAUUUC-5' (SEQ ID NO: 2271)

AAT-907 Diana: 5'-CTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAG-3' (SEQ ID NO: 2411)

5'-UGGUGAAUUACAUCUUCUUUAAAGG-3' (SEQ ID NO: 2552)

3'-AGACCACUUAUUGUAGAAGAAAUUCC-5' (SEQ ID NO: 2272)

AAT-908 Diana: 5'-TCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGG-3' (SEQ ID NO: 2412)

5'-GGUGAAUUACAUCUUCUUUAAAGGC-3' (SEQ ID NO: 2553)

3'-GACCACUUAUUGUAGAAGAAAUUCCG-5' (SEQ ID NO: 2273)

AAT-909 Diana: 5'-CTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGC-3' (SEQ ID NO: 2413)

5'-GUGAAUUACAUCUUCUUUAAAGGCA-3' (SEQ ID NO: 2554)

3'-ACCACUUAUUGUAGAAGAAAUUCCGU-5' (SEQ ID NO: 2274)

AAT-910 Diana: 5'-TGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCA-3' (SEQ ID NO: 2414)

5'-UGAAUUACAUCUUCUUUAAAGGCAA-3' (SEQ ID NO: 2555)

3'-CCACUUAUUGUAGAAGAAAUUCCGUU-5' (SEQ ID NO: 2275)

AAT-911 Diana: 5'-GGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAA-3' (SEQ ID NO: 2415)

5'-GAAUUACAUCUUCUUUAAAGGCAAA-3' (SEQ ID NO: 2556)

3'-CACUUAUUGUAGAAGAAAUUCCGUUU-5' (SEQ ID NO: 2276)

AAT-912 Diana: 5'-GTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAA-3' (SEQ ID NO: 2416)

5'-AAUUACAUCUUCUUUAAAGGCAAAU-3' (SEQ ID NO: 2557)

3'-ACUUAUUGUAGAAGAAAUUCCGUUUA-5' (SEQ ID NO: 2277)

AAT-913 Diana: 5'-TGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAAT-3' (SEQ ID NO: 2417)

5'-AUUACAUCUUCUUUAAAGGCAAAUG-3' (SEQ ID NO: 2558)

3'-CUUAAUGUAGAAGAAAUUCCGUUUAC-5' (SEQ ID NO: 2278)

AAT-914 Diana: 5'-GAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATG-3' (SEQ ID NO: 2418)

5'-UUACAUCUUCUUUAAAGGCAAAUGG-3' (SEQ ID NO: 2559)

3'-UUAUUGUAGAAGAAAUUCCGUUUACC-5' (SEQ ID NO: 2279)

AAT-915 Diana: 5'-AATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGG-3' (SEQ ID NO: 2419)

5'-UACAUCUUCUUUAAAAGGCAAUGGG-3' (SEQ ID NO: 2560)
3'-UAAUGUAGAAGAAAUUCCGUUUACCC-5' (SEQ ID NO: 2280)
AAT-916 Diana: 5'-ATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGG-3' (SEQ ID NO: 2420)

5'-ACAUCUUCUUUAAAAGGCAAUGGGA-3' (SEQ ID NO: 2561)
3'-AAUGUAGAAGAAAUUCCGUUUACCCU-5' (SEQ ID NO: 2281)
AAT-917 Diana: 5'-TTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGA-3' (SEQ ID NO: 2421)

5'-CAUCUUCUUUAAAAGGCAAUGGGAG-3' (SEQ ID NO: 2562)
3'-AUGUAGAAGAAAUUCCGUUUACCCUC-5' (SEQ ID NO: 2282)
AAT-918 Diana: 5'-TACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAG-3' (SEQ ID NO: 2422)

5'-UUCUUUAAAAGGCAAUGGGAGAGAC-3' (SEQ ID NO: 2563)
3'-AGAAGAAAUUCCGUUUACCCUCUCUG-5' (SEQ ID NO: 2283)
AAT-922 Diana: 5'-TCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGAC-3' (SEQ ID NO: 2423)

5'-CUUUAAAAGGCAAUGGGAGAGACCC-3' (SEQ ID NO: 2564)
3'-AAGAAAUUCCGUUUACCCUCUCUGGG-5' (SEQ ID NO: 2284)
AAT-924 Diana: 5'-TTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCC-3' (SEQ ID NO: 2424)

5'-GCAAUGGGAGAGACCCUUUGAAGU-3' (SEQ ID NO: 2565)
3'-UCCGUUUACCCUCUCUGGGAAACUUCA-5' (SEQ ID NO: 2285)
AAT-932 Diana: 5'-AGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGT-3' (SEQ ID NO: 2425)

5'-CAAUGGGAGAGACCCUUUGAAGUC-3' (SEQ ID NO: 2566)
3'-CCGUUUACCCUCUCUGGGAAACUUCAG-5' (SEQ ID NO: 2286)
AAT-933 Diana: 5'-GGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTC-3' (SEQ ID NO: 2426)

5'-AAAUGGGAGAGACCCUUUGAAGUCA-3' (SEQ ID NO: 2567)
3'-CGUUUACCCUCUCUGGGAAACUUCAGU-5' (SEQ ID NO: 2287)
AAT-934 Diana: 5'-GCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCA-3' (SEQ ID NO: 2427)

5'-AAUGGGAGAGACCCUUUGAAGUCA-3' (SEQ ID NO: 2568)
3'-GUUUACCCUCUCUGGGAAACUUCAGUU-5' (SEQ ID NO: 2288)
AAT-935 Diana: 5'-CAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAA-3' (SEQ ID NO: 2428)

5'-UGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAA-3' (SEQ ID NO: 2569)
3'-CGACAGGUCGACCCACGACGACUACUU-5' (SEQ ID NO: 2289)
AAT-1061 Diana: 5'-GCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAA-3' (SEQ ID NO: 2429)

ES 2 905 257 T3

5'-GUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAA-3' (SEQ ID NO: 2570)
3'-GACAGGUCGACCCACGACGACUACUUU-5' (SEQ ID NO: 2290)
AAT-1062 Diana: 5'-CTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA-3' (SEQ ID NO: 2430)

5'-UCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAU-3' (SEQ ID NO: 2571)
3'-ACAGGUCGACCCACGACGACUACUUUA-5' (SEQ ID NO: 2291)
AAT-1063 Diana: 5'-TGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAAT-3' (SEQ ID NO: 2431)

5'-CCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAUA-3' (SEQ ID NO: 2572)
3'-CAGGUCGACCCACGACGACUACUUUAU-5' (SEQ ID NO: 2292)
AAT-1064 Diana: 5'-GTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATA-3' (SEQ ID NO: 2432)

5'-CAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAUAC-3' (SEQ ID NO: 2573)
3'-AGGUCGACCCACGACGACUACUUUAUG-5' (SEQ ID NO: 2293)
AAT-1065 Diana: 5'-TCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATAC-3' (SEQ ID NO: 2433)

5'-AGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACC-3' (SEQ ID NO: 2574)
3'-GGUCGACCCACGACGACUACUUUAUGG-5' (SEQ ID NO: 2294)
AAT-1066 Diana: 5'-CCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACC-3' (SEQ ID NO: 2434)

5'-GCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCU-3' (SEQ ID NO: 2575)
3'-GUCGACCCACGACGACUACUUUAUGGA-5' (SEQ ID NO: 2295)
AAT-1067 Diana: 5'-CAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCT-3' (SEQ ID NO: 2435)

5'-CUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUG-3' (SEQ ID NO: 2576)
3'-UCGACCCACGACGACUACUUUAUGGAC-5' (SEQ ID NO: 2296)
AAT-1068 Diana: 5'-AGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTG-3' (SEQ ID NO: 2436)

5'-UGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGG-3' (SEQ ID NO: 2577)
3'-CGACCCACGACGACUACUUUAUGGACC-5' (SEQ ID NO: 2297)
AAT-1069 Diana: 5'-GCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGG-3' (SEQ ID NO: 2437)

5'-GGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGG-3' (SEQ ID NO: 2578)
3'-GACCCACGACGACUACUUUAUGGACCC-5' (SEQ ID NO: 2298)
AAT-1070 Diana: 5'-CTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGG-3' (SEQ ID NO: 2438)

5'-GUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCA-3' (SEQ ID NO: 2579)
3'-CCCACGACGACUACUUUAUGGACCCGU-5' (SEQ ID NO: 2299)
AAT-1072 Diana: 5'-GGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCA-3' (SEQ ID NO: 2439)

5'-UGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAA-3' (SEQ ID NO: 2580)

ES 2 905 257 T3

3'-CCACGACGACUACUUUAUGGACCCGUU-5' (SEQ ID NO: 2300)
AAT-1073 Diana: 5'-GGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAA-3' (SEQ ID NO: 2440)

5'-GCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAAU-3' (SEQ ID NO: 2581)
3'-CACGACGACUACUUUAUGGACCCGUUA-5' (SEQ ID NO: 2301)
AAT-1074 Diana: 5'-GTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAAT-3' (SEQ ID NO: 2441)

5'-CUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAAUG-3' (SEQ ID NO: 2582)
3'-ACGACGACUACUUUAUGGACCCGUUAC-5' (SEQ ID NO: 2302)
AAT-1075 Diana: 5'-TGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATG-3' (SEQ ID NO: 2442)

5'-UGCUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGC-3' (SEQ ID NO: 2583)
3'-CGACGACUACUUUAUGGACCCGUUACG-5' (SEQ ID NO: 2303)
AAT-1076 Diana: 5'-GCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGC-3' (SEQ ID NO: 2443)

5'-GCUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGCC-3' (SEQ ID NO: 2584)
3'-GACGACUACUUUAUGGACCCGUUACGG-5' (SEQ ID NO: 2304)
AAT-1077 Diana: 5'-CTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCC-3' (SEQ ID NO: 2444)

5'-CUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGCCA-3' (SEQ ID NO: 2585)
3'-ACGACUACUUUAUGGACCCGUUACGGU-5' (SEQ ID NO: 2305)
AAT-1078 Diana: 5'-TGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCA-3' (SEQ ID NO: 2445)

5'-UGAUGAAAUACCUGGGCAAUGCCAC-3' (SEQ ID NO: 2586)
3'-CGACUACUUUAUGGACCCGUUACGGUG-5' (SEQ ID NO: 2306)
AAT-1079 Diana: 5'-GCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCAC-3' (SEQ ID NO: 2446)

5'-GAUGAAAUACCUGGGCAAUGCCACC-3' (SEQ ID NO: 2587)
3'-GACUACUUUAUGGACCCGUUACGGUGG-5' (SEQ ID NO: 2307)
AAT-1080 Diana: 5'-CTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACC-3' (SEQ ID NO: 2447)

5'-AUGAAAUACCUGGGCAAUGCCACCG-3' (SEQ ID NO: 2588)
3'-ACUACUUUAUGGACCCGUUACGGUGGC-5' (SEQ ID NO: 2308)
AAT-1081 Diana: 5'-TGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCG-3' (SEQ ID NO: 2448)

5'-GAAAUACCUGGGCAAUGCCACCGCC-3' (SEQ ID NO: 2589)
3'-UACUUUAUGGACCCGUUACGGUGGCGG-5' (SEQ ID NO: 2309)
AAT-1083 Diana: 5'-ATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCC-3' (SEQ ID NO: 2449)

5'-CAGCACCUGGAAAAUGAACUCACCC-3' (SEQ ID NO: 2590)
3'-AUGUCGUGGACCUUUUACUUGAGUGGG-5' (SEQ ID NO: 2310)

AAT-1138 Diana: 5'-TACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCC-3' (SEQ ID NO: 2450)

5'-CUGGAAAAUGAACUCACCCACGAUA-3' (SEQ ID NO: 2591)

3'-UGGACCUUUUACUUGAGUGGGUGCUAU-5' (SEQ ID NO: 2311)

AAT-1144 Diana: 5'-ACCTGGAAAATGAACTCACCCACGATA-3' (SEQ ID NO: 2451)

5'-UGGAAAAUGAACUCACCCACGAUAU-3' (SEQ ID NO: 2592)

3'-GGACCUUUUACUUGAGUGGGUGCUAUA-5' (SEQ ID NO: 2312)

AAT-1145 Diana: 5'-CCTGGAAAATGAACTCACCCACGATAT-3' (SEQ ID NO: 2452)

5'-GAUAUCAUCACCAAGUCCUGGAAA-3' (SEQ ID NO: 2593)

3'-UGCUAUAGUAGUGGUUCAAGGACCUUU-5' (SEQ ID NO: 2313)

AAT-1165 Diana: 5'-ACGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAA-3' (SEQ ID NO: 2453)

5'-CAAGUCCUGGAAAAUGAAGACAGA-3' (SEQ ID NO: 2594)

3'-UGGUUCAAGGACCUUUUACUUCUGUCU-5' (SEQ ID NO: 2314)

AAT-1176 Diana: 5'-ACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGA-3' (SEQ ID NO: 2454)

5'-CCAUUACUGGAACCUAUGAUCUGAA-3' (SEQ ID NO: 2595)

3'-CAGGUAAUGACCUUGGAUACUAGACUU-5' (SEQ ID NO: 2315)

AAT-1232 Diana: 5'-GTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAA-3' (SEQ ID NO: 2455)

5'-CAUUACUGGAACCUAUGAUCUGAAG-3' (SEQ ID NO: 2596)

3'-AGGUAAUGACCUUGGAUACUAGACUUC-5' (SEQ ID NO: 2316)

AAT-1233 Diana: 5'-TCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAG-3' (SEQ ID NO: 2456)

5'-AUUACUGGAACCUAUGAUCUGAAGA-3' (SEQ ID NO: 2597)

3'-GGUAAUGACCUUGGAUACUAGACUUCU-5' (SEQ ID NO: 2317)

AAT-1234 Diana: 5'-CCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGA-3' (SEQ ID NO: 2457)

5'-UUACUGGAACCUAUGAUCUGAAGAG-3' (SEQ ID NO: 2598)

3'-GUAAUGACCUUGGAUACUAGACUUCUC-5' (SEQ ID NO: 2318)

AAT-1235 Diana: 5'-CATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAG-3' (SEQ ID NO: 2458)

5'-UACUGGAACCUAUGAUCUGAAGAGC-3' (SEQ ID NO: 2599)

3'-UAAUGACCUUGGAUACUAGACUUCUCG-5' (SEQ ID NO: 2319)

AAT-1236 Diana: 5'-ATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGC-3' (SEQ ID NO: 2459)

5'-ACUGGAACCUAUGAUCUGAAGAGCG-3' (SEQ ID NO: 2600)

3'-AAUGACCUUGGAUACUAGACUUCUCGC-5' (SEQ ID NO: 2320)

AAT-1237 Diana: 5'-TTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCG-3' (SEQ ID NO: 2460)

ES 2 905 257 T3

5'-CUGGAACCUAUGAUCUGAAGAGCGU-3' (SEQ ID NO: 2601)
3'-AUGACCUUGGAUACUAGACUUCUCGCA-5' (SEQ ID NO: 2321)
AAT-1238 Diana: 5'-TACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGT-3' (SEQ ID NO: 2461)

5'-UGGAACCUAUGAUCUGAAGAGCGUC-3' (SEQ ID NO: 2602)
3'-UGACCUUGGAUACUAGACUUCUCGAG-5' (SEQ ID NO: 2322)
AAT-1239 Diana: 5'-ACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTC-3' (SEQ ID NO: 2462)

5'-GGAACCUAUGAUCUGAAGAGCGUCC-3' (SEQ ID NO: 2603)
3'-GACCUUGGAUACUAGACUUCUCGAGG-5' (SEQ ID NO: 2323)
AAT-1240 Diana: 5'-CTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTCC-3' (SEQ ID NO: 2463)

5'-AUCACUAAGGUCUUCAGCAAUGGGG-3' (SEQ ID NO: 2604)
3'-CGUAGUGAUUCCAGAAGUCGUUACCCC-5' (SEQ ID NO: 2324)
AAT-1279 Diana: 5'-GCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGG-3' (SEQ ID NO: 2464)

5'-UCACUAAGGUCUUCAGCAAUGGGGC-3' (SEQ ID NO: 2605)
3'-GUAGUGAUUCCAGAAGUCGUUACCCCG-5' (SEQ ID NO: 2325)
AAT-1280 Diana: 5'-CATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGC-3' (SEQ ID NO: 2465)

5'-CACUAAGGUCUUCAGCAAUGGGGCU-3' (SEQ ID NO: 2606)
3'-UAGUGAUUCCAGAAGUCGUUACCCCGA-5' (SEQ ID NO: 2326)
AAT-1281 Diana: 5'-ATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCT-3' (SEQ ID NO: 2466)

5'-CUAAGGUCUUCAGCAAUGGGGCUGA-3' (SEQ ID NO: 2607)
3'-GUGAUUCCAGAAGUCGUUACCCCGACU-5' (SEQ ID NO: 2327)
AAT-1283 Diana: 5'-CACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGA-3' (SEQ ID NO: 2467)

5'-UAAGGUCUUCAGCAAUGGGGCUGAC-3' (SEQ ID NO: 2608)
3'-UGAUUCCAGAAGUCGUUACCCCGACUG-5' (SEQ ID NO: 2328)
AAT-1284 Diana: 5'-ACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGAC-3' (SEQ ID NO: 2468)

5'-UGAAGCUCUCCAAGGCCGUGCAUAA-3' (SEQ ID NO: 2609)
3'-GGACUUCGAGAGGUUCCGGCACGUUU-5' (SEQ ID NO: 2329)
AAT-1337 Diana: 5'-CCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAA-3' (SEQ ID NO: 2469)

5'-GAAGCUCUCCAAGGCCGUGCAUAAG-3' (SEQ ID NO: 2610)
3'-GACUUCGAGAGGUUCCGGCACGUUU-5' (SEQ ID NO: 2330)
AAT-1338 Diana: 5'-CTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAG-3' (SEQ ID NO: 2470)

ES 2 905 257 T3

5'-AAGCUCUCCAAGGCCGUGCAUAAGG-3' (SEQ ID NO: 2611)
3'-ACUUCGAGAGGUUCCGGCACGUUUCC-5' (SEQ ID NO: 2331)
AAT-1339 Diana: 5'-TGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGG-3' (SEQ ID NO: 2471)

5'-CCGAGGUCAAGUUAACAAACCCUU-3' (SEQ ID NO: 2612)
3'-GGGGCUCCAGUUAAGUUGUUUGGAA-5' (SEQ ID NO: 2332)
AAT-1442 Diana: 5'-CCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTT-3' (SEQ ID NO: 2472)

5'-CGAGGUCAAGUUAACAAACCCUUU-3' (SEQ ID NO: 2613)
3'-GGGCUCCAGUUAAGUUGUUUGGAAA-5' (SEQ ID NO: 2333)
AAT-1443 Diana: 5'-CCCAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTT-3' (SEQ ID NO: 2473)

5'-GAGGUCAAGUUAACAAACCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 2614)
3'-GGCUCCAGUUAAGUUGUUUGGAAAC-5' (SEQ ID NO: 2334)
AAT-1444 Diana: 5'-CCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTG-3' (SEQ ID NO: 2474)

5'-AGGUCAAGUUAACAAACCCUUUGU-3' (SEQ ID NO: 2615)
3'-GCUCCAGUUAAGUUGUUUGGAAACA-5' (SEQ ID NO: 2335)
AAT-1445 Diana: 5'-CGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGT-3' (SEQ ID NO: 2475)

5'-GGUCAAGUUAACAAACCCUUUGUC-3' (SEQ ID NO: 2616)
3'-CUCCAGUUAAGUUGUUUGGAAACAG-5' (SEQ ID NO: 2336)
AAT-1446 Diana: 5'-GAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTC-3' (SEQ ID NO: 2476)

5'-GUCAAGUUAACAAACCCUUUGUCU-3' (SEQ ID NO: 2617)
3'-UCCAGUUAAGUUGUUUGGAAACAGA-5' (SEQ ID NO: 2337)
AAT-1447 Diana: 5'-AGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCT-3' (SEQ ID NO: 2477)

5'-UCAAGUUAACAAACCCUUUGUCUU-3' (SEQ ID NO: 2618)
3'-CCAGUUAAGUUGUUUGGAAACAGAA-5' (SEQ ID NO: 2338)
AAT-1448 Diana: 5'-GGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTT-3' (SEQ ID NO: 2478)

5'-CAAGUUAACAAACCCUUUGUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2619)
3'-CAGUUAAGUUGUUUGGAAACAGAAG-5' (SEQ ID NO: 2339)
AAT-1449 Diana: 5'-GTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTC-3' (SEQ ID NO: 2479)

5'-AAGUUAACAAACCCUUUGUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2620)
3'-AGUUAAGUUGUUUGGAAACAGAAGA-5' (SEQ ID NO: 2340)
AAT-1450 Diana: 5'-TCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCT-3' (SEQ ID NO: 2480)

5'-AGUUAACAAACCCUUUGUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 2621)

3'-GUUCAAGUUGUUUGGGAAACAGAAGAA-5' (SEQ ID NO: 2341)

AAT-1451 Diana: 5'-CAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTT-3' (SEQ ID NO: 2481)

Tabla 14: Secuencias diana de ARNicD adicionales (21 mer) en ARNm de α -1 antitripsina

AAT-366 21 nt Diana: 5'-CCCCAGGGAGAUGCUGCCCAG-3' (SEQ ID NO: 2622)

AAT-367 21 nt Diana: 5'-CCCAGGGAGAUGCUGCCCAGA-3' (SEQ ID NO: 2623)

AAT-368 21 nt Diana: 5'-CCAGGGAGAUGCUGCCCAGAA-3' (SEQ ID NO: 2624)

AAT-369 21 nt Diana: 5'-CAGGGAGAUGCUGCCCAGAAG-3' (SEQ ID NO: 2625)

AAT-370 21 nt Diana: 5'-AGGGAGAUGCUGCCCAGAAGA-3' (SEQ ID NO: 2626)

AAT-371 21 nt Diana: 5'-GGGAGAUGCUGCCCAGAAGAC-3' (SEQ ID NO: 2627)

AAT-391 21 nt Diana: 5'-CAGAUACAUCCCACCAUGAUC-3' (SEQ ID NO: 2628)

AAT-392 21 nt Diana: 5'-AGAUACAUCCCACCAUGAUC-3' (SEQ ID NO: 2629)

AAT-393 21 nt Diana: 5'-GAUACAUCCCACCAUGAUCAG-3' (SEQ ID NO: 2630)

AAT-394 21 nt Diana: 5'-AUACAUCCCACCAUGAUCAGG-3' (SEQ ID NO: 2631)

AAT-485 21 nt Diana: 5'-ACACCAGUCCAACAGCACCAA-3' (SEQ ID NO: 2632)

AAT-486 21 nt Diana: 5'-CACCAGUCCAACAGCACCAAU-3' (SEQ ID NO: 2633)

AAT-487 21 nt Diana: 5'-ACCAGUCCAACAGCACCAAUA-3' (SEQ ID NO: 2634)

AAT-488 21 nt Diana: 5'-CCAGUCCAACAGCACCAAUAU-3' (SEQ ID NO: 2635)

AAT-489 21 nt Diana: 5'-CAGUCCAACAGCACCAAUAUC-3' (SEQ ID NO: 2636)

AAT-490 21 nt Diana: 5'-AGUCCAACAGCACCAAUAUCU-3' (SEQ ID NO: 2637)

AAT-491 21 nt Diana: 5'-GUCCAACAGCACCAAUAUCUU-3' (SEQ ID NO: 2638)

AAT-492 21 nt Diana: 5'-UCCAACAGCACCAAUAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2639)

AAT-493 21 nt Diana: 5'-CCAACAGCACCAAUAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2640)

AAT-494 21 nt Diana: 5'-CAACAGCACCAAUAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 2641)

AAT-495 21 nt Diana: 5'-AACAGCACCAAUAUCUUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2642)

AAT-496 21 nt Diana: 5'-ACAGCACCAAUAUCUUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2643)

AAT-497 21 nt Diana: 5'-CAGCACCAAUAUCUUCUUCUC-3' (SEQ ID NO: 2644)

AAT-498 21 nt Diana: 5'-AGCACCAAUAUCUUCUUCUCC-3' (SEQ ID NO: 2645)

AAT-499 21 nt Diana: 5'-GCACCAAUAUCUUCUUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 2646)

AAT-516 21 nt Diana: 5'-UCCCCAGUGAGCAUCGCUACA-3' (SEQ ID NO: 2647)

AAT-517 21 nt Diana: 5'-CCCCAGUGAGCAUCGCUACAG-3' (SEQ ID NO: 2648)

AAT-518 21 nt Diana: 5'-CCCAGUGAGCAUCGCUACAGC-3' (SEQ ID NO: 2649)

AAT-519 21 nt Diana: 5'-CCAGUGAGCAUCGCUACAGCC-3' (SEQ ID NO: 2650)

AAT-520 21 nt Diana: 5'-CAGUGAGCAUCGCUACAGCCU-3' (SEQ ID NO: 2651)

AAT-521 21 nt Diana: 5'-AGUGAGCAUCGCUACAGCCUU-3' (SEQ ID NO: 2652)

AAT-522 21 nt Diana: 5'-GUGAGCAUCGCUACAGCCUUU-3' (SEQ ID NO: 2653)

AAT-523 21 nt Diana: 5'-UGAGCAUCGCUACAGCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 2654)

AAT-524 21 nt Diana: 5'-GAGCAUCGCUACAGCCUUUGC-3' (SEQ ID NO: 2655)

AAT-525 21 nt Diana: 5'-AGCAUCGCUACAGCCUUUGCA-3' (SEQ ID NO: 2656)

AAT-526 21 nt Diana: 5'-GCAUCGCUACAGCCUUUGCAA-3' (SEQ ID NO: 2657)

AAT-527 21 nt Diana: 5'-CAUCGCUACAGCCUUUGCAAU-3' (SEQ ID NO: 2658)

AAT-528 21 nt Diana: 5'-AUCGCUACAGCCUUUGCAAUG-3' (SEQ ID NO: 2659)
AAT-529 21 nt Diana: 5'-UCGCUACAGCCUUUGCAAUGC-3' (SEQ ID NO: 2660)
AAT-530 21 nt Diana: 5'-CGCUACAGCCUUUGCAAUGCU-3' (SEQ ID NO: 2661)
AAT-531 21 nt Diana: 5'-GCUACAGCCUUUGCAAUGCUC-3' (SEQ ID NO: 2662)
AAT-552 21 nt Diana: 5'-UCCCUGGGGACCAAGGCUGAC-3' (SEQ ID NO: 2663)
AAT-556 21 nt Diana: 5'-UGGGGACCAAGGCUGACACUC-3' (SEQ ID NO: 2664)
AAT-557 21 nt Diana: 5'-GGGGACCAAGGCUGACACUCA-3' (SEQ ID NO: 2665)
AAT-558 21 nt Diana: 5'-GGGACCAAGGCUGACACUCAC-3' (SEQ ID NO: 2666)
AAT-579 21 nt Diana: 5'-GAUGAAAUCCUGGAGGGCCUG-3' (SEQ ID NO: 2667)
AAT-580 21 nt Diana: 5'-AUGAAAUCCUGGAGGGCCUGA-3' (SEQ ID NO: 2668)
AAT-632 21 nt Diana: 5'-GAUCCAUGAAGGCUUCCAGGA-3' (SEQ ID NO: 2669)
AAT-633 21 nt Diana: 5'-AUCCAUGAAGGCUUCCAGGAA-3' (SEQ ID NO: 2670)
AAT-801 21 nt Diana: 5'-GGGGACACCGAAGAGGCCAAG-3' (SEQ ID NO: 2671)
AAT-802 21 nt Diana: 5'-GGGACACCGAAGAGGCCAAGA-3' (SEQ ID NO: 2672)
AAT-803 21 nt Diana: 5'-GGACACCGAAGAGGCCAAGAA-3' (SEQ ID NO: 2673)
AAT-804 21 nt Diana: 5'-GACACCGAAGAGGCCAAGAAA-3' (SEQ ID NO: 2674)
AAT-805 21 nt Diana: 5'-ACACCGAAGAGGCCAAGAAAC-3' (SEQ ID NO: 2675)
AAT-806 21 nt Diana: 5'-CACCGAAGAGGCCAAGAAACA-3' (SEQ ID NO: 2676)
AAT-807 21 nt Diana: 5'-ACCGAAGAGGCCAAGAAACAG-3' (SEQ ID NO: 2677)
AAT-808 21 nt Diana: 5'-CCGAAGAGGCCAAGAAACAGA-3' (SEQ ID NO: 2678)
AAT-809 21 nt Diana: 5'-CGAAGAGGCCAAGAAACAGAU-3' (SEQ ID NO: 2679)
AAT-810 21 nt Diana: 5'-GAAGAGGCCAAGAAACAGAU-3' (SEQ ID NO: 2680)
AAT-811 21 nt Diana: 5'-AAGAGGCCAAGAAACAGAUCA-3' (SEQ ID NO: 2681)
AAT-812 21 nt Diana: 5'-AGAGGCCAAGAAACAGAUCAA-3' (SEQ ID NO: 2682)
AAT-813 21 nt Diana: 5'-GAGGCCAAGAAACAGAUCAAC-3' (SEQ ID NO: 2683)
AAT-900 21 nt Diana: 5'-GUUUUUGCUCUGGUGAAUUAC-3' (SEQ ID NO: 2684)
AAT-901 21 nt Diana: 5'-UUUUUUGCUCUGGUGAAUUACA-3' (SEQ ID NO: 2685)
AAT-902 21 nt Diana: 5'-UUUUGCUCUGGUGAAUUACAU-3' (SEQ ID NO: 2686)
AAT-903 21 nt Diana: 5'-UUUGCUCUGGUGAAUUACAUC-3' (SEQ ID NO: 2687)
AAT-904 21 nt Diana: 5'-UUGCUCUGGUGAAUUACAUCU-3' (SEQ ID NO: 2688)
AAT-905 21 nt Diana: 5'-UGCUCUGGUGAAUUACAUCUU-3' (SEQ ID NO: 2689)
AAT-906 21 nt Diana: 5'-GCUCUGGUGAAUUACAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2690)
AAT-907 21 nt Diana: 5'-CUCUGGUGAAUUACAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2691)
AAT-908 21 nt Diana: 5'-UCUGGUGAAUUACAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 2692)
AAT-909 21 nt Diana: 5'-CUGGUGAAUUACAUCUUCUUU-3' (SEQ ID NO: 2693)
AAT-910 21 nt Diana: 5'-UGGUGAAUUACAUCUUCUUUA-3' (SEQ ID NO: 2694)
AAT-911 21 nt Diana: 5'-GGUGAAUUACAUCUUCUUUAA-3' (SEQ ID NO: 2695)
AAT-912 21 nt Diana: 5'-GUGAAUUACAUCUUCUUUAAA-3' (SEQ ID NO: 2696)
AAT-913 21 nt Diana: 5'-UGAAUUACAUCUUCUUUAAAG-3' (SEQ ID NO: 2697)
AAT-914 21 nt Diana: 5'-GAAUUACAUCUUCUUUAAAGG-3' (SEQ ID NO: 2698)
AAT-915 21 nt Diana: 5'-AAUUACAUCUUCUUUAAAGGC-3' (SEQ ID NO: 2699)

AAT-916 21 nt Diana: 5'-AUUACAUCUUCUUUAAAGGCA-3' (SEQ ID NO: 2700)
AAT-917 21 nt Diana: 5'-UUACAUCUUCUUUAAAGGCAA-3' (SEQ ID NO: 2701)
AAT-918 21 nt Diana: 5'-UACAUCUUCUUUAAAGGCAAA-3' (SEQ ID NO: 2702)
AAT-922 21 nt Diana: 5'-UCUUCUUUAAAGGCAAAUGGG-3' (SEQ ID NO: 2703)
AAT-924 21 nt Diana: 5'-UUCUUUAAAGGCAAAUGGGAG-3' (SEQ ID NO: 2704)
AAT-932 21 nt Diana: 5'-AGGCAAAUGGGAGAGACCCUU-3' (SEQ ID NO: 2705)
AAT-933 21 nt Diana: 5'-GGCAAAUGGGAGAGACCCUUU-3' (SEQ ID NO: 2706)
AAT-934 21 nt Diana: 5'-GCAAAUGGGAGAGACCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 2707)
AAT-935 21 nt Diana: 5'-CAAAUGGGAGAGACCCUUUGA-3' (SEQ ID NO: 2708)
AAT-1061 21 nt Diana: 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGCU-3' (SEQ ID NO: 2709)
AAT-1062 21 nt Diana: 5'-CUGUCCAGCUGGGUGCUGCUG-3' (SEQ ID NO: 2710)
AAT-1063 21 nt Diana: 5'-UGUCCAGCUGGGUGCUGCUGA-3' (SEQ ID NO: 2711)
AAT-1064 21 nt Diana: 5'-GUCCAGCUGGGUGCUGCUGAU-3' (SEQ ID NO: 2712)
AAT-1065 21 nt Diana: 5'-UCCAGCUGGGUGCUGCUGAUG-3' (SEQ ID NO: 2713)
AAT-1066 21 nt Diana: 5'-CCAGCUGGGUGCUGCUGAUGA-3' (SEQ ID NO: 2714)
AAT-1067 21 nt Diana: 5'-CAGCUGGGUGCUGCUGAUGAA-3' (SEQ ID NO: 2715)
AAT-1068 21 nt Diana: 5'-AGCUGGGUGCUGCUGAUGAAA-3' (SEQ ID NO: 2716)
AAT-1069 21 nt Diana: 5'-GCUGGGUGCUGCUGAUGAAAU-3' (SEQ ID NO: 2717)
AAT-1070 21 nt Diana: 5'-CUGGGUGCUGCUGAUGAAUA-3' (SEQ ID NO: 2718)
AAT-1072 21 nt Diana: 5'-GGGUGCUGCUGAUGAAAUACC-3' (SEQ ID NO: 2719)
AAT-1073 21 nt Diana: 5'-GGUGCUGCUGAUGAAAUACCU-3' (SEQ ID NO: 2720)
AAT-1074 21 nt Diana: 5'-GUGCUGCUGAUGAAAUACCUG-3' (SEQ ID NO: 2721)
AAT-1075 21 nt Diana: 5'-UGCUGCUGAUGAAAUACCUGG-3' (SEQ ID NO: 2722)
AAT-1076 21 nt Diana: 5'-GCUGCUGAUGAAAUACCUGGG-3' (SEQ ID NO: 2723)
AAT-1077 21 nt Diana: 5'-CUGCUGAUGAAAUACCUGGGC-3' (SEQ ID NO: 2724)
AAT-1078 21 nt Diana: 5'-UGCUGAUGAAAUACCUGGGCA-3' (SEQ ID NO: 2725)
AAT-1079 21 nt Diana: 5'-GCUGAUGAAAUACCUGGGCAA-3' (SEQ ID NO: 2726)
AAT-1080 21 nt Diana: 5'-CUGAUGAAAUACCUGGGCAAU-3' (SEQ ID NO: 2727)
AAT-1081 21 nt Diana: 5'-UGAUGAAAUACCUGGGCAAUG-3' (SEQ ID NO: 2728)
AAT-1083 21 nt Diana: 5'-AUGAAAUACCUGGGCAAUGCC-3' (SEQ ID NO: 2729)
AAT-1138 21 nt Diana: 5'-UACAGCACCUGGAAAAUGAAC-3' (SEQ ID NO: 2730)
AAT-1144 21 nt Diana: 5'-ACCUGGAAAAUGAACUCACCC-3' (SEQ ID NO: 2731)
AAT-1145 21 nt Diana: 5'-CCUGGAAAAUGAACUCACCCA-3' (SEQ ID NO: 2732)
AAT-1165 21 nt Diana: 5'-ACGAUAUCAUCACCAAGUCC-3' (SEQ ID NO: 2733)
AAT-1176 21 nt Diana: 5'-ACCAAGUCCUGGAAAAUGAA-3' (SEQ ID NO: 2734)
AAT-1232 21 nt Diana: 5'-GUCCAUUACUGGAACCUAUGA-3' (SEQ ID NO: 2735)
AAT-1233 21 nt Diana: 5'-UCCAUUACUGGAACCUAUGAU-3' (SEQ ID NO: 2736)
AAT-1234 21 nt Diana: 5'-CCAUUACUGGAACCUAUGAUC-3' (SEQ ID NO: 2737)
AAT-1235 21 nt Diana: 5'-CAUUACUGGAACCUAUGAUCU-3' (SEQ ID NO: 2738)
AAT-1236 21 nt Diana: 5'-AUUACUGGAACCUAUGAUCUG-3' (SEQ ID NO: 2739)
AAT-1237 21 nt Diana: 5'-UUACUGGAACCUAUGAUCUGA-3' (SEQ ID NO: 2740)

AAT-1238 21 nt Diana: 5'-UACUGGAACCUAUGAUCUGAA-3' (SEQ ID NO: 2741)
 AAT-1239 21 nt Diana: 5'-ACUGGAACCUAUGAUCUGAAG-3' (SEQ ID NO: 2742)
 AAT-1240 21 nt Diana: 5'-CUGGAACCUAUGAUCUGAAGA-3' (SEQ ID NO: 2743)
 AAT-1279 21 nt Diana: 5'-GCAUCACUAAGGUCUUCAGCA-3' (SEQ ID NO: 2744)
 AAT-1280 21 nt Diana: 5'-CAUCACUAAGGUCUUCAGCAA-3' (SEQ ID NO: 2745)
 AAT-1281 21 nt Diana: 5'-AUCACUAAGGUCUUCAGCAAU-3' (SEQ ID NO: 2746)
 AAT-1283 21 nt Diana: 5'-CACUAAGGUCUUCAGCAAUGG-3' (SEQ ID NO: 2747)
 AAT-1284 21 nt Diana: 5'-ACUAAGGUCUUCAGCAAUGGG-3' (SEQ ID NO: 2748)
 AAT-1337 21 nt Diana: 5'-CCUGAAGCUCUCCAAGGCCGU-3' (SEQ ID NO: 2749)
 AAT-1338 21 nt Diana: 5'-CUGAAGCUCUCCAAGGCCGUG-3' (SEQ ID NO: 2750)
 AAT-1339 21 nt Diana: 5'-UGAAGCUCUCCAAGGCCGUGC-3' (SEQ ID NO: 2751)
 AAT-1442 21 nt Diana: 5'-CCCCGAGGUCAAGUUAACAA-3' (SEQ ID NO: 2752)
 AAT-1443 21 nt Diana: 5'-CCCCGAGGUCAAGUUAACAAA-3' (SEQ ID NO: 2753)
 AAT-1444 21 nt Diana: 5'-CCGAGGUCAAGUUAACAAAC-3' (SEQ ID NO: 2754)
 AAT-1445 21 nt Diana: 5'-CGAGGUCAAGUUAACAAACC-3' (SEQ ID NO: 2755)
 AAT-1446 21 nt Diana: 5'-GAGGUCAAGUUAACAAACCC-3' (SEQ ID NO: 2756)
 AAT-1447 21 nt Diana: 5'-AGGUCAAGUUAACAAACCCU-3' (SEQ ID NO: 2757)
 AAT-1448 21 nt Diana: 5'-GGUCAAGUUAACAAACCCUU-3' (SEQ ID NO: 2758)
 AAT-1449 21 nt Diana: 5'-GUCAAGUUAACAAACCCUUU-3' (SEQ ID NO: 2759)
 AAT-1450 21 nt Diana: 5'-UCAAGUUAACAAACCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 2760)
 AAT-1451 21 nt Diana: 5'-CAAGUUAACAAACCCUUUGU-3' (SEQ ID NO: 2761)

Tabla 15: ARNicD "romos/romos" anti- α -1 antitripsina humanos adicionales

5'-CCCCAGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACA-3' (SEQ ID NO: 2762)
 3'-GGGGUCCCUCUACGACGGGUCUUCUGU-5' (SEQ ID NO: 2202)
 AAT-366 Diana: 5'-CCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACA-3' (SEQ ID NO: 2342)

5'-CCCAGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAG-3' (SEQ ID NO: 2763)
 3'-GGGUCCCUCUACGACGGGUCUUCUGUC-5' (SEQ ID NO: 2203)
 AAT-367 Diana: 5'-CCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAG-3' (SEQ ID NO: 2343)

5'-CCAGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGA-3' (SEQ ID NO: 2764)
 3'-GGUCCCUCUACGACGGGUCUUCUGUCU-5' (SEQ ID NO: 2204)
 AAT-368 Diana: 5'-CCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGA-3' (SEQ ID NO: 2344)

5'-CAGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGAU-3' (SEQ ID NO: 2765)
 3'-GUCCCUCUACGACGGGUCUUCUGUCUA-5' (SEQ ID NO: 2205)
 AAT-369 Diana: 5'-CAGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGAT-3' (SEQ ID NO: 2345)

5'-AGGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGUA-3' (SEQ ID NO: 2766)
 3'-UCCCUCUACGACGGGUCUUCUGUCUAU-5' (SEQ ID NO: 2206)

AAT-370 Diana: 5'-AGGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATA-3' (SEQ ID NO: 2346)

5'-GGGAGAUGCUGCCCAGAAGACAGAUAC-3' (SEQ ID NO: 2767)

3'-CCCUCUACGACGGGUCUUCUGUCUAUG-5' (SEQ ID NO: 2207)

AAT-371 Diana: 5'-GGGAGATGCTGCCCAGAAGACAGATAC-3' (SEQ ID NO: 2347)

5'-CAGAUACAUCCACCAUGAUCAGGAUC-3' (SEQ ID NO: 2768)

3'-GUCUAUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAG-5' (SEQ ID NO: 2208)

AAT-391 Diana: 5'-CAGATACATCCCACCATGATCAGGATC-3' (SEQ ID NO: 2348)

5'-AGAUACAUCCACCAUGAUCAGGAUCA-3' (SEQ ID NO: 2769)

3'-UCUAUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAGU-5' (SEQ ID NO: 2209)

AAT-392 Diana: 5'-AGATACATCCCACCATGATCAGGATCA-3' (SEQ ID NO: 2349)

5'-GAUACAUCCACCAUGAUCAGGAUCAC-3' (SEQ ID NO: 2770)

3'-CUAUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAGUG-5' (SEQ ID NO: 2210)

AAT-393 Diana: 5'-GATACATCCCACCATGATCAGGATCAC-3' (SEQ ID NO: 2350)

5'-AUACAUCCACCAUGAUCAGGAUCACC-3' (SEQ ID NO: 2771)

3'-UAUGUAGGGUGGUACUAGUCCUAGUGG-5' (SEQ ID NO: 2211)

AAT-394 Diana: 5'-ATACATCCCACCATGATCAGGATCACC-3' (SEQ ID NO: 2351)

5'-ACACCAGUCCAACAGCACCAUAUCUU-3' (SEQ ID NO: 2772)

3'-UGUGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAA-5' (SEQ ID NO: 2212)

AAT-485 Diana: 5'-ACACCAGTCCAACAGCACCAATATCTT-3' (SEQ ID NO: 2352)

5'-CACCAGUCCAACAGCACCAUAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2773)

3'-GUGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAG-5' (SEQ ID NO: 2213)

AAT-486 Diana: 5'-CACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTC-3' (SEQ ID NO: 2353)

5'-ACCAGUCCAACAGCACCAUAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2774)

3'-UGGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGA-5' (SEQ ID NO: 2214)

AAT-487 Diana: 5'-ACCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCT-3' (SEQ ID NO: 2354)

5'-CCAGUCCAACAGCACCAUAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 2775)

3'-GGUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAA-5' (SEQ ID NO: 2215)

AAT-488 Diana: 5'-CCAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTT-3' (SEQ ID NO: 2355)

5'-CAGUCCAACAGCACCAUAUCUUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2776)

3'-GUCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAG-5' (SEQ ID NO: 2216)

AAT-489 Diana: 5'-CAGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTC-3' (SEQ ID NO: 2356)

5'-AGUCCAACAGCACCAAUUUCUUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2777)
3'-UCAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGA-5' (SEQ ID NO: 2217)
AAT-490 Diana: 5'-AGTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCT-3' (SEQ ID NO: 2357)

5'-GUCCAACAGCACCAAUUUCUUCUUCUC-3' (SEQ ID NO: 2778)
3'-CAGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAG-5' (SEQ ID NO: 2218)
AAT-491 Diana: 5'-GTCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTC-3' (SEQ ID NO: 2358)

5'-UCCAACAGCACCAAUUUCUUCUUCUCC-3' (SEQ ID NO: 2779)
3'-AGGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGG-5' (SEQ ID NO: 2219)
AAT-492 Diana: 5'-TCCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCC-3' (SEQ ID NO: 2359)

5'-CCAACAGCACCAAUUUCUUCUUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 2780)
3'-GGUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGG-5' (SEQ ID NO: 2220)
AAT-493 Diana: 5'-CCAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCC-3' (SEQ ID NO: 2360)

5'-CAACAGCACCAAUUUCUUCUUCUCCCC-3' (SEQ ID NO: 2781)
3'-GUUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGG-5' (SEQ ID NO: 2221)
AAT-494 Diana: 5'-CAACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCC-3' (SEQ ID NO: 2361)

5'-AACAGCACCAAUUUCUUCUUCUCCCCA-3' (SEQ ID NO: 2782)
3'-UUGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGU-5' (SEQ ID NO: 2222)
AAT-495 Diana: 5'-AACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCA-3' (SEQ ID NO: 2362)

5'-ACAGCACCAAUUUCUUCUUCUCCCCAG-3' (SEQ ID NO: 2783)
3'-UGUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUC-5' (SEQ ID NO: 2223)
AAT-496 Diana: 5'-ACAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAG-3' (SEQ ID NO: 2363)

5'-CAGCACCAAUUUCUUCUUCUCCCCAGU-3' (SEQ ID NO: 2784)
3'-GUCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCA-5' (SEQ ID NO: 2224)
AAT-497 Diana: 5'-CAGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGT-3' (SEQ ID NO: 2364)

5'-AGCACCAAUUUCUUCUUCUCCCCAGUG-3' (SEQ ID NO: 2785)
3'-UCGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCAC-5' (SEQ ID NO: 2225)
AAT-498 Diana: 5'-AGCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTG-3' (SEQ ID NO: 2365)

5'-GCACCAAUUUCUUCUUCUCCCCAGUGA-3' (SEQ ID NO: 2786)
3'-CGUGGUUAUAGAAGAAGAGGGGUCACU-5' (SEQ ID NO: 2226)
AAT-499 Diana: 5'-GCACCAATATCTTCTTCTCCCCAGTGA-3' (SEQ ID NO: 2366)

ES 2 905 257 T3

5'-UCCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUU-3' (SEQ ID NO: 2787)
3'-AGGGGUCACUCGUAGCGAUGUCGGAAA-5' (SEQ ID NO: 2227)
AAT-516 Diana: 5'-TCCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTT-3' (SEQ ID NO: 2367)

5'-CCCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 2788)
3'-GGGGUCACUCGUAGCGAUGUCGGAAAC-5' (SEQ ID NO: 2228)
AAT-517 Diana: 5'-CCCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTG-3' (SEQ ID NO: 2368)

5'-CCCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUGC-3' (SEQ ID NO: 2789)
3'-GGGUCACUCGUAGCGAUGUCGGAAACG-5' (SEQ ID NO: 2229)
AAT-518 Diana: 5'-CCCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGC-3' (SEQ ID NO: 2369)

5'-CCAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUGCA-3' (SEQ ID NO: 2790)
3'-GGUCACUCGUAGCGAUGUCGGAAACGU-5' (SEQ ID NO: 2230)
AAT-519 Diana: 5'-CCAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCA-3' (SEQ ID NO: 2370)

5'-CAGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUGCAA-3' (SEQ ID NO: 2791)
3'-GUCACUCGUAGCGAUGUCGGAAACGUU-5' (SEQ ID NO: 2231)
AAT-520 Diana: 5'-CAGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAA-3' (SEQ ID NO: 2371)

5'-AGUGAGCAUCGCUACAGCCUUUGCAAU-3' (SEQ ID NO: 2792)
3'-UCACUCGUAGCGAUGUCGGAAACGUUA-5' (SEQ ID NO: 2232)
AAT-521 Diana: 5'-AGTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAAT-3' (SEQ ID NO: 2372)

5'-GUGAGCAUCGCUACAGCCUUUGCAAUG-3' (SEQ ID NO: 2793)
3'-CACUCGUAGCGAUGUCGGAAACGUUAC-5' (SEQ ID NO: 2233)
AAT-522 Diana: 5'-GTGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATG-3' (SEQ ID NO: 2373)

5'-UGAGCAUCGCUACAGCCUUUGCAAUGC-3' (SEQ ID NO: 2794)
3'-ACUCGUAGCGAUGUCGGAAACGUUACG-5' (SEQ ID NO: 2234)
AAT-523 Diana: 5'-TGAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGC-3' (SEQ ID NO: 2374)

5'-GAGCAUCGCUACAGCCUUUGCAAUGCU-3' (SEQ ID NO: 2795)
3'-CUCGUAGCGAUGUCGGAAACGUUACGA-5' (SEQ ID NO: 2235)
AAT-524 Diana: 5'-GAGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCT-3' (SEQ ID NO: 2375)

5'-AGCAUCGCUACAGCCUUUGCAAUGCUC-3' (SEQ ID NO: 2796)
3'-UCGUAGCGAUGUCGGAAACGUUACGAG-5' (SEQ ID NO: 2236)
AAT-525 Diana: 5'-AGCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTC-3' (SEQ ID NO: 2376)

5'-GCAUCGCUACAGCCUUUGCAAUGCUCU-3' (SEQ ID NO: 2797)

ES 2 905 257 T3

3'-CGUAGCGAUGUCGGAACGUUACGAGA-5' (SEQ ID NO: 2237)

AAT-526 Diana: 5'-GCATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCT-3' (SEQ ID NO: 2377)

5'-CAUCGCUACAGCCUUUGCAAUGCUCUC-3' (SEQ ID NO: 2798)

3'-GUAGCGAUGUCGGAACGUUACGAGAG-5' (SEQ ID NO: 2238)

AAT-527 Diana: 5'-CATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTC-3' (SEQ ID NO: 2378)

5'-AUCGCUACAGCCUUUGCAAUGCUCUCC-3' (SEQ ID NO: 2799)

3'-UAGCGAUGUCGGAACGUUACGAGAGG-5' (SEQ ID NO: 2239)

AAT-528 Diana: 5'-ATCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCC-3' (SEQ ID NO: 2379)

5'-UCGCUACAGCCUUUGCAAUGCUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 2800)

3'-AGCGAUGUCGGAACGUUACGAGAGGG-5' (SEQ ID NO: 2240)

AAT-529 Diana: 5'-TCGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCC-3' (SEQ ID NO: 2380)

5'-CGCUACAGCCUUUGCAAUGCUCUCCCU-3' (SEQ ID NO: 2801)

3'-GCGAUGUCGGAACGUUACGAGAGGGA-5' (SEQ ID NO: 2241)

AAT-530 Diana: 5'-CGCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCT-3' (SEQ ID NO: 2381)

5'-GCUACAGCCUUUGCAAUGCUCUCCUG-3' (SEQ ID NO: 2802)

3'-CGAUGUCGGAACGUUACGAGAGGGAC-5' (SEQ ID NO: 2242)

AAT-531 Diana: 5'-GCTACAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTG-3' (SEQ ID NO: 2382)

5'-UCCUGGGGACCAAGGCUGACACUCAC-3' (SEQ ID NO: 2803)

3'-AGGGACCCUGGUUCCGACUGUGAGUG-5' (SEQ ID NO: 2243)

AAT-552 Diana: 5'-TCCCTGGGGACCAAGGCTGACACTCAC-3' (SEQ ID NO: 2383)

5'-UGGGGACCAAGGCUGACACUCACGAUG-3' (SEQ ID NO: 2804)

3'-ACCCUGGUUCCGACUGUGAGUGCUAC-5' (SEQ ID NO: 2244)

AAT-556 Diana: 5'-TGGGGACCAAGGCTGACACTCACGATG-3' (SEQ ID NO: 2384)

5'-GGGGACCAAGGCUGACACUCACGAUGA-3' (SEQ ID NO: 2805)

3'-CCCCUGGUUCCGACUGUGAGUGCUACU-5' (SEQ ID NO: 2245)

AAT-557 Diana: 5'-GGGGACCAAGGCTGACACTCACGATGA-3' (SEQ ID NO: 2385)

5'-GGGACCAAGGCUGACACUCACGAUGAA-3' (SEQ ID NO: 2806)

3'-CCCUGGUUCCGACUGUGAGUGCUACUU-5' (SEQ ID NO: 2246)

AAT-558 Diana: 5'-GGGACCAAGGCTGACACTCACGATGAA-3' (SEQ ID NO: 2386)

5'-GAUGAAAUCCUGGAGGGCCUGAAUUUC-3' (SEQ ID NO: 2807)

3'-CUACUUUAGGACCUCCCGGACUUAAG-5' (SEQ ID NO: 2247)

ES 2 905 257 T3

AAT-579 Diana: 5'-GATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTTC-3' (SEQ ID NO: 2387)

5'-AUGAAAUCCUGGAGGGCCUGAAUUUCA-3' (SEQ ID NO: 2808)

3'-UACUUUAGGACCUCGCGACUUAAGU-5' (SEQ ID NO: 2248)

AAT-580 Diana: 5'-ATGAAATCCTGGAGGGCCTGAATTTCA-3' (SEQ ID NO: 2388)

5'-GAUCCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCU-3' (SEQ ID NO: 2809)

3'-CUAGGUACUUCCGAAGGUCCUUGAGGA-5' (SEQ ID NO: 2249)

AAT-632 Diana: 5'-GATCCATGAAGGCTTCCAGGAACCTCCT-3' (SEQ ID NO: 2389)

5'-AUCCAUGAAGGCUUCCAGGAACUCCUC-3' (SEQ ID NO: 2810)

3'-UAGGUACUUCCGAAGGUCCUUGAGGAG-5' (SEQ ID NO: 2250)

AAT-633 Diana: 5'-ATCCATGAAGGCTTCCAGGAACCTCTC-3' (SEQ ID NO: 2390)

5'-GGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAG-3' (SEQ ID NO: 2811)

3'-CCCCUGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUC-5' (SEQ ID NO: 2251)

AAT-801 Diana: 5'-GGGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAG-3' (SEQ ID NO: 2391)

5'-GGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGA-3' (SEQ ID NO: 2812)

3'-CCCUGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCU-5' (SEQ ID NO: 2252)

AAT-802 Diana: 5'-GGGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGA-3' (SEQ ID NO: 2392)

5'-GGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAU-3' (SEQ ID NO: 2813)

3'-CCUGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUA-5' (SEQ ID NO: 2253)

AAT-803 Diana: 5'-GGACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAT-3' (SEQ ID NO: 2393)

5'-GACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAU-3' (SEQ ID NO: 2814)

3'-CUGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAG-5' (SEQ ID NO: 2254)

AAT-804 Diana: 5'-GACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATC-3' (SEQ ID NO: 2394)

5'-ACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCA-3' (SEQ ID NO: 2815)

3'-UGUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAGU-5' (SEQ ID NO: 2255)

AAT-805 Diana: 5'-ACACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCA-3' (SEQ ID NO: 2395)

5'-CACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAA-3' (SEQ ID NO: 2816)

3'-GUGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAGUU-5' (SEQ ID NO: 2256)

AAT-806 Diana: 5'-CACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAA-3' (SEQ ID NO: 2396)

5'-ACCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAAC-3' (SEQ ID NO: 2817)

3'-UGGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUG-5' (SEQ ID NO: 2257)

AAT-807 Diana: 5'-ACCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAAC-3' (SEQ ID NO: 2397)

5'-CCGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAACG-3' (SEQ ID NO: 2818)
 3'-GGCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGC-5' (SEQ ID NO: 2258)
 AAT-808 Diana: 5'-CCGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACG-3' (SEQ ID NO: 2398)

5'-CGAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAACGA-3' (SEQ ID NO: 2819)
 3'-GCUUCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGC-5' (SEQ ID NO: 2259)
 AAT-809 Diana: 5'-CGAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGA-3' (SEQ ID NO: 2399)

5'-GAAGAGGCCAAGAAACAGAUCAACGAU-3' (SEQ ID NO: 2820)
 3'-CUUCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGC-5' (SEQ ID NO: 2260)
 AAT-810 Diana: 5'-GAAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGAT-3' (SEQ ID NO: 2400)

5'-AAGAGGCCAAGAAACAGAUCAACGAUU-3' (SEQ ID NO: 2821)
 3'-UUCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGC-5' (SEQ ID NO: 2261)
 AAT-811 Diana: 5'-AAGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATT-3' (SEQ ID NO: 2401)

5'-AGAGGCCAAGAAACAGAUCAACGAUUA-3' (SEQ ID NO: 2822)
 3'-UCUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGC-5' (SEQ ID NO: 2262)
 AAT-812 Diana: 5'-AGAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTA-3' (SEQ ID NO: 2402)

5'-GAGGCCAAGAAACAGAUCAACGAUUAC-3' (SEQ ID NO: 2823)
 3'-CUCCGGUUCUUUGUCUAGUUGC-5' (SEQ ID NO: 2263)
 AAT-813 Diana: 5'-GAGGCCAAGAAACAGATCAACGATTAC-3' (SEQ ID NO: 2403)

5'-GUUUUUGCUCUGGUGAAUACAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2824)
 3'-CAAAAACGAGACCACUUAUUGUAGAAG-5' (SEQ ID NO: 2264)
 AAT-900 Diana: 5'-GTTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTC-3' (SEQ ID NO: 2404)

5'-UUUUUUGCUCUGGUGAAUACAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2825)
 3'-AAAAACGAGACCACUUAUUGUAGAAGA-5' (SEQ ID NO: 2265)
 AAT-901 Diana: 5'-TTTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCT-3' (SEQ ID NO: 2405)

5'-UUUUGCUCUGGUGAAUACAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 2826)
 3'-AAAACGAGACCACUUAUUGUAGAAGAA-5' (SEQ ID NO: 2266)
 AAT-902 Diana: 5'-TTTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTT-3' (SEQ ID NO: 2406)

5'-UUUUGCUCUGGUGAAUACAUCUUCUUU-3' (SEQ ID NO: 2827)
 3'-AAACGAGACCACUUAUUGUAGAAGAAA-5' (SEQ ID NO: 2267)
 AAT-903 Diana: 5'-TTTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTT-3' (SEQ ID NO: 2407)

ES 2 905 257 T3

5'-UUGCUCUGGUGAAUUACAUCUUCUUUA-3' (SEQ ID NO: 2828)
3'-AACGAGACCACUUAUUGUAGAAGAAAU-5' (SEQ ID NO: 2268)
AAT-904 Diana: 5'-TTGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTA-3' (SEQ ID NO: 2408)

5'-UGCUCUGGUGAAUUACAUCUUCUUUA-3' (SEQ ID NO: 2829)
3'-ACGAGACCACUUAUUGUAGAAGAAAU-5' (SEQ ID NO: 2269)
AAT-905 Diana: 5'-TGCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAA-3' (SEQ ID NO: 2409)

5'-GCUCUGGUGAAUUACAUCUUCUUUAAA-3' (SEQ ID NO: 2830)
3'-CGAGACCACUUAUUGUAGAAGAAAUU-5' (SEQ ID NO: 2270)
AAT-906 Diana: 5'-GCTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAA-3' (SEQ ID NO: 2410)

5'-CUCUGGUGAAUUACAUCUUCUUUAAAG-3' (SEQ ID NO: 2831)
3'-GAGACCACUUAUUGUAGAAGAAAUUC-5' (SEQ ID NO: 2271)
AAT-907 Diana: 5'-CTCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAG-3' (SEQ ID NO: 2411)

5'-UCUGGUGAAUUACAUCUUCUUUAAAGG-3' (SEQ ID NO: 2832)
3'-AGACCACUUAUUGUAGAAGAAAUUCC-5' (SEQ ID NO: 2272)
AAT-908 Diana: 5'-TCTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGG-3' (SEQ ID NO: 2412)

5'-CUGGUGAAUUACAUCUUCUUUAAAGGC-3' (SEQ ID NO: 2833)
3'-GACCACUUAUUGUAGAAGAAAUUCCG-5' (SEQ ID NO: 2273)
AAT-909 Diana: 5'-CTGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGC-3' (SEQ ID NO: 2413)

5'-UGGUGAAUUACAUCUUCUUUAAAGGCA-3' (SEQ ID NO: 2834)
3'-ACCACUUAUUGUAGAAGAAAUUCCGU-5' (SEQ ID NO: 2274)
AAT-910 Diana: 5'-TGGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCA-3' (SEQ ID NO: 2414)

5'-GGUGAAUUACAUCUUCUUUAAAGGCAA-3' (SEQ ID NO: 2835)
3'-CCACUUAUUGUAGAAGAAAUUCCGUU-5' (SEQ ID NO: 2275)
AAT-911 Diana: 5'-GGTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAA-3' (SEQ ID NO: 2415)

5'-GUGAAUUACAUCUUCUUUAAAGGCAAA-3' (SEQ ID NO: 2836)
3'-CACUUAUUGUAGAAGAAAUUCCGUUU-5' (SEQ ID NO: 2276)
AAT-912 Diana: 5'-GTGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAA-3' (SEQ ID NO: 2416)

5'-UGAAUUACAUCUUCUUUAAAGGCAAAU-3' (SEQ ID NO: 2837)
3'-ACUUAUUGUAGAAGAAAUUCCGUUUA-5' (SEQ ID NO: 2277)
AAT-913 Diana: 5'-TGAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAAT-3' (SEQ ID NO: 2417)

5'-GAAUUACAUCUUCUUUAAAGGCAAAUG-3' (SEQ ID NO: 2838)

ES 2 905 257 T3

3'-CUUAAUGUAGAAGAAUUUCCGUUUAC-5' (SEQ ID NO: 2278)

AAT-914 Diana: 5'-GAATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATG-3' (SEQ ID NO: 2418)

5'-AAUACAUCUUCUUUAAAGGCAAUGG-3' (SEQ ID NO: 2839)

3'-UUAUGUAGAAGAAUUUCCGUUUACC-5' (SEQ ID NO: 2279)

AAT-915 Diana: 5'-AATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGG-3' (SEQ ID NO: 2419)

5'-AUUACAUCUUCUUUAAAGGCAAUGGG-3' (SEQ ID NO: 2840)

3'-UAAUGUAGAAGAAUUUCCGUUUACCC-5' (SEQ ID NO: 2280)

AAT-916 Diana: 5'-ATTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGG-3' (SEQ ID NO: 2420)

5'-UUACAUCUUCUUUAAAGGCAAUGGGA-3' (SEQ ID NO: 2841)

3'-AAUGUAGAAGAAUUUCCGUUUACCCU-5' (SEQ ID NO: 2281)

AAT-917 Diana: 5'-TTACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGA-3' (SEQ ID NO: 2421)

5'-UACAUCUUCUUUAAAGGCAAUGGGAG-3' (SEQ ID NO: 2842)

3'-AUGUAGAAGAAUUUCCGUUUACCCUC-5' (SEQ ID NO: 2282)

AAT-918 Diana: 5'-TACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAG-3' (SEQ ID NO: 2422)

5'-UCUUCUUUAAAGGCAAUGGGAGAGAC-3' (SEQ ID NO: 2843)

3'-AGAAGAAUUUCCGUUUACCCUCUCUG-5' (SEQ ID NO: 2283)

AAT-922 Diana: 5'-TCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGAC-3' (SEQ ID NO: 2423)

5'-UUCUUUAAAGGCAAUGGGAGAGACCC-3' (SEQ ID NO: 2844)

3'-AAGAAUUUCCGUUUACCCUCUCUGGG-5' (SEQ ID NO: 2284)

AAT-924 Diana: 5'-TTCTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCC-3' (SEQ ID NO: 2424)

5'-AGGCAAUGGGAGAGACCCUUUGAAGU-3' (SEQ ID NO: 2845)

3'-UCCGUUUACCCUCUCUGGGAAACUUCA-5' (SEQ ID NO: 2285)

AAT-932 Diana: 5'-AGGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGT-3' (SEQ ID NO: 2425)

5'-GGCAAUGGGAGAGACCCUUUGAAGUC-3' (SEQ ID NO: 2846)

3'-CCGUUUACCCUCUCUGGGAAACUUCAG-5' (SEQ ID NO: 2286)

AAT-933 Diana: 5'-GGCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTC-3' (SEQ ID NO: 2426)

5'-GCAAUGGGAGAGACCCUUUGAAGUCA-3' (SEQ ID NO: 2847)

3'-CGUUUACCCUCUCUGGGAAACUUCAGU-5' (SEQ ID NO: 2287)

AAT-934 Diana: 5'-GCAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCA-3' (SEQ ID NO: 2427)

5'-CAAUGGGAGAGACCCUUUGAAGUCA-3' (SEQ ID NO: 2848)

3'-GUUUACCCUCUCUGGGAAACUUCAGUU-5' (SEQ ID NO: 2288)

AAT-935 Diana: 5'-CAAATGGGAGAGACCCTTTGAAGTCAA-3' (SEQ ID NO: 2428)

5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAA-3' (SEQ ID NO: 2849)

3'-CGACAGGUCGACCCACGACGACUACUU-5' (SEQ ID NO: 2289)

AAT-1061 Diana: 5'-GCTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAA-3' (SEQ ID NO: 2429)

5'-CUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAA-3' (SEQ ID NO: 2850)

3'-GACAGGUCGACCCACGACGACUACUUU-5' (SEQ ID NO: 2290)

AAT-1062 Diana: 5'-CTGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAA-3' (SEQ ID NO: 2430)

5'-UGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAU-3' (SEQ ID NO: 2851)

3'-ACAGGUCGACCCACGACGACUACUUUA-5' (SEQ ID NO: 2291)

AAT-1063 Diana: 5'-TGTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAAT-3' (SEQ ID NO: 2431)

5'-GUCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAUA-3' (SEQ ID NO: 2852)

3'-CAGGUCGACCCACGACGACUACUUUAU-5' (SEQ ID NO: 2292)

AAT-1064 Diana: 5'-GTCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATA-3' (SEQ ID NO: 2432)

5'-UCCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUAC-3' (SEQ ID NO: 2853)

3'-AGGUCGACCCACGACGACUACUUUAUG-5' (SEQ ID NO: 2293)

AAT-1065 Diana: 5'-TCCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATAC-3' (SEQ ID NO: 2433)

5'-CCAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACC-3' (SEQ ID NO: 2854)

3'-GGUCGACCCACGACGACUACUUUAUGG-5' (SEQ ID NO: 2294)

AAT-1066 Diana: 5'-CCAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACC-3' (SEQ ID NO: 2434)

5'-CAGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCU-3' (SEQ ID NO: 2855)

3'-GUCGACCCACGACGACUACUUUAUGGA-5' (SEQ ID NO: 2295)

AAT-1067 Diana: 5'-CAGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCT-3' (SEQ ID NO: 2435)

5'-AGCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUG-3' (SEQ ID NO: 2856)

3'-UCGACCCACGACGACUACUUUAUGGAC-5' (SEQ ID NO: 2296)

AAT-1068 Diana: 5'-AGCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTG-3' (SEQ ID NO: 2436)

5'-GCUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGG-3' (SEQ ID NO: 2857)

3'-CGACCCACGACGACUACUUUAUGGACC-5' (SEQ ID NO: 2297)

AAT-1069 Diana: 5'-GCTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGG-3' (SEQ ID NO: 2437)

5'-CUGGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGG-3' (SEQ ID NO: 2858)

3'-GACCCACGACGACUACUUUAUGGACCC-5' (SEQ ID NO: 2298)

AAT-1070 Diana: 5'-CTGGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGG-3' (SEQ ID NO: 2438)

ES 2 905 257 T3

5'-GGGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCA-3' (SEQ ID NO: 2859)
3'-CCCACGACGACUACUUUAUGGACCCGU-5' (SEQ ID NO: 2299)
AAT-1072 Diana: 5'-GGGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCA-3' (SEQ ID NO: 2439)

5'-GGUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAA-3' (SEQ ID NO: 2860)
3'-CCACGACGACUACUUUAUGGACCCGUU-5' (SEQ ID NO: 2300)
AAT-1073 Diana: 5'-GGTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAA-3' (SEQ ID NO: 2440)

5'-GUGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAAU-3' (SEQ ID NO: 2861)
3'-CACGACGACUACUUUAUGGACCCGUUA-5' (SEQ ID NO: 2301)
AAT-1074 Diana: 5'-GTGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAAT-3' (SEQ ID NO: 2441)

5'-UGCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAAUG-3' (SEQ ID NO: 2862)
3'-ACGACGACUACUUUAUGGACCCGUUAC-5' (SEQ ID NO: 2302)
AAT-1075 Diana: 5'-TGCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATG-3' (SEQ ID NO: 2442)

5'-GCUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGC-3' (SEQ ID NO: 2863)
3'-CGACGACUACUUUAUGGACCCGUUACG-5' (SEQ ID NO: 2303)
AAT-1076 Diana: 5'-GCTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGC-3' (SEQ ID NO: 2443)

5'-CUGCUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGCC-3' (SEQ ID NO: 2864)
3'-GACGACUACUUUAUGGACCCGUUACGG-5' (SEQ ID NO: 2304)
AAT-1077 Diana: 5'-CTGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCC-3' (SEQ ID NO: 2444)

5'-UGCUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGCCA-3' (SEQ ID NO: 2865)
3'-ACGACUACUUUAUGGACCCGUUACGGU-5' (SEQ ID NO: 2305)
AAT-1078 Diana: 5'-TGCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCA-3' (SEQ ID NO: 2445)

5'-GCUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGCCAC-3' (SEQ ID NO: 2866)
3'-CGACUACUUUAUGGACCCGUUACGGUG-5' (SEQ ID NO: 2306)
AAT-1079 Diana: 5'-GCTGATGAAATACCTGGGCAATGCCAC-3' (SEQ ID NO: 2446)

5'-CUGAUGAAAUACCUGGGCAAUGCCACC-3' (SEQ ID NO: 2867)
3'-GACUACUUUAUGGACCCGUUACGGUGG-5' (SEQ ID NO: 2307)
AAT-1080 Diana: 5'-CTGATGAAATACCTGGGCAATGCCACC-3' (SEQ ID NO: 2447)

5'-UGAUGAAAUACCUGGGCAAUGCCACCG-3' (SEQ ID NO: 2868)
3'-ACUACUUUAUGGACCCGUUACGGUGGC-5' (SEQ ID NO: 2308)
AAT-1081 Diana: 5'-TGATGAAATACCTGGGCAATGCCACCG-3' (SEQ ID NO: 2448)

ES 2 905 257 T3

5'-AUGAAAUACCUGGGCAAUGCCACCGCC-3' (SEQ ID NO: 2869)
3'-UACUUUAUGGACCCGUUACGGUGGCGG-5' (SEQ ID NO: 2309)
AAT-1083 Diana: 5'-ATGAAATACCTGGGCAATGCCACCGCC-3' (SEQ ID NO: 2449)

5'-UACAGCACCUGGAAAAUGAACUCACCC-3' (SEQ ID NO: 2870)
3'-AUGUCGUGGACCUUUUACUUGAGUGGG-5' (SEQ ID NO: 2310)
AAT-1138 Diana: 5'-TACAGCACCTGGAAAATGAACTCACCC-3' (SEQ ID NO: 2450)

5'-ACCUGGAAAAUGAACUCACCCACGAUA-3' (SEQ ID NO: 2871)
3'-UGGACCUUUUACUUGAGUGGGUGCUAU-5' (SEQ ID NO: 2311)
AAT-1144 Diana: 5'-ACCTGGAAAATGAACTCACCCACGATA-3' (SEQ ID NO: 2451)

5'-CCUGGAAAAUGAACUCACCCACGAUAU-3' (SEQ ID NO: 2872)
3'-GGACCUUUUACUUGAGUGGGUGCUAUA-5' (SEQ ID NO: 2312)
AAT-1145 Diana: 5'-CCTGGAAAATGAACTCACCCACGATAT-3' (SEQ ID NO: 2452)

5'-ACGAUAUCAUCACCAAGUCCUGGAAA-3' (SEQ ID NO: 2873)
3'-UGCUAUAGUAGUGGUUCAAGGACCUUU-5' (SEQ ID NO: 2313)
AAT-1165 Diana: 5'-ACGATATCATCACCAAGTTCCTGGAAA-3' (SEQ ID NO: 2453)

5'-ACCAAGUCCUGGAAAAUGAAGACAGA-3' (SEQ ID NO: 2874)
3'-UGGUUCAAGGACCUUUUACUUCUGUCU-5' (SEQ ID NO: 2314)
AAT-1176 Diana: 5'-ACCAAGTTCCTGGAAAATGAAGACAGA-3' (SEQ ID NO: 2454)

5'-GUCCAUUACUGGAACCUAUGAUCUGAA-3' (SEQ ID NO: 2875)
3'-CAGGUAAUGACCUUGGAUACUAGACUU-5' (SEQ ID NO: 2315)
AAT-1232 Diana: 5'-GTCCATTACTGGAACCTATGATCTGAA-3' (SEQ ID NO: 2455)

5'-UCCAUUACUGGAACCUAUGAUCUGAAG-3' (SEQ ID NO: 2876)
3'-AGGUAAUGACCUUGGAUACUAGACUUC-5' (SEQ ID NO: 2316)
AAT-1233 Diana: 5'-TCCATTACTGGAACCTATGATCTGAAG-3' (SEQ ID NO: 2456)

5'-CCAUUACUGGAACCUAUGAUCUGAAGA-3' (SEQ ID NO: 2877)
3'-GGUAAUGACCUUGGAUACUAGACUUCU-5' (SEQ ID NO: 2317)
AAT-1234 Diana: 5'-CCATTACTGGAACCTATGATCTGAAGA-3' (SEQ ID NO: 2457)

5'-CAUUACUGGAACCUAUGAUCUGAAGAG-3' (SEQ ID NO: 2878)
3'-GUAAUGACCUUGGAUACUAGACUUCUC-5' (SEQ ID NO: 2318)
AAT-1235 Diana: 5'-CATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAG-3' (SEQ ID NO: 2458)

5'-AUUACUGGAACCUAUGAUCUGAAGAGC-3' (SEQ ID NO: 2879)

ES 2 905 257 T3

3'-UAAUGACCUUGGAUACUAGACUUCUCG-5' (SEQ ID NO: 2319)
AAT-1236 Diana: 5'-ATTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGC-3' (SEQ ID NO: 2459)

5'-UUACUGGAACCUAUGAUCUGAAGAGCG-3' (SEQ ID NO: 2880)
3'-AAUGACCUUGGAUACUAGACUUCUCGC-5' (SEQ ID NO: 2320)
AAT-1237 Diana: 5'-TTACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCG-3' (SEQ ID NO: 2460)

5'-UACUGGAACCUAUGAUCUGAAGAGCGU-3' (SEQ ID NO: 2881)
3'-AUGACCUUGGAUACUAGACUUCUCGCA-5' (SEQ ID NO: 2321)
AAT-1238 Diana: 5'-TACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGT-3' (SEQ ID NO: 2461)

5'-ACUGGAACCUAUGAUCUGAAGAGCGUC-3' (SEQ ID NO: 2882)
3'-UGACCUUGGAUACUAGACUUCUCGCAG-5' (SEQ ID NO: 2322)
AAT-1239 Diana: 5'-ACTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTC-3' (SEQ ID NO: 2462)

5'-CUGGAACCUAUGAUCUGAAGAGCGUCC-3' (SEQ ID NO: 2883)
3'-GACCUUGGAUACUAGACUUCUCGCAGG-5' (SEQ ID NO: 2323)
AAT-1240 Diana: 5'-CTGGAACCTATGATCTGAAGAGCGTCC-3' (SEQ ID NO: 2463)

5'-GCAUCACUAAGGUCUUCAGCAAUGGGG-3' (SEQ ID NO: 2884)
3'-CGUAGUGAUUCCAGAAGUCGUUACCCC-5' (SEQ ID NO: 2324)
AAT-1279 Diana: 5'-GCATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGG-3' (SEQ ID NO: 2464)

5'-CAUCACUAAGGUCUUCAGCAAUGGGGC-3' (SEQ ID NO: 2885)
3'-GUAGUGAUUCCAGAAGUCGUUACCCCG-5' (SEQ ID NO: 2325)
AAT-1280 Diana: 5'-CATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGC-3' (SEQ ID NO: 2465)

5'-AUCACUAAGGUCUUCAGCAAUGGGGCU-3' (SEQ ID NO: 2886)
3'-UAGUGAUUCCAGAAGUCGUUACCCCGA-5' (SEQ ID NO: 2326)
AAT-1281 Diana: 5'-ATCACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCT-3' (SEQ ID NO: 2466)

5'-CACUAAGGUCUUCAGCAAUGGGGCUGA-3' (SEQ ID NO: 2887)
3'-GUGAUUCCAGAAGUCGUUACCCCGACU-5' (SEQ ID NO: 2327)
AAT-1283 Diana: 5'-CACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGA-3' (SEQ ID NO: 2467)

5'-ACUAAGGUCUUCAGCAAUGGGGCUGAC-3' (SEQ ID NO: 2888)
3'-UGAUUCCAGAAGUCGUUACCCCGACUG-5' (SEQ ID NO: 2328)
AAT-1284 Diana: 5'-ACTAAGGTCTTCAGCAATGGGGCTGAC-3' (SEQ ID NO: 2468)

5'-CCUGAAGCUCUCCAAGGCCGUGCAUAA-3' (SEQ ID NO: 2889)
3'-GGACUUCGAGAGGUUCCGGCACGUAAU-5' (SEQ ID NO: 2329)

AAT-1337 Diana: 5'-CCTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAA-3' (SEQ ID NO: 2469)

5'-CUGAAGCUCUCCAAGGCCGUGCAUAAG-3' (SEQ ID NO: 2890)

3'-GACUUCGAGAGGUUCCGGCACGUUUUC-5' (SEQ ID NO: 2330)

AAT-1338 Diana: 5'-CTGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAG-3' (SEQ ID NO: 2470)

5'-UGAAGCUCUCCAAGGCCGUGCAUAAGG-3' (SEQ ID NO: 2891)

3'-ACUUCGAGAGGUUCCGGCACGUUUUC-5' (SEQ ID NO: 2331)

AAT-1339 Diana: 5'-TGAAGCTCTCCAAGGCCGTGCATAAGG-3' (SEQ ID NO: 2471)

5'-CCCCGAGGUCAAGUUCAACAAACCCUU-3' (SEQ ID NO: 2892)

3'-GGGGCUCCAGUUCAAGUUGUUUGGGAA-5' (SEQ ID NO: 2332)

AAT-1442 Diana: 5'-CCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTT-3' (SEQ ID NO: 2472)

5'-CCCCGAGGUCAAGUUCAACAAACCCUUU-3' (SEQ ID NO: 2893)

3'-GGGGCUCCAGUUCAAGUUGUUUGGGAAA-5' (SEQ ID NO: 2333)

AAT-1443 Diana: 5'-CCCCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTT-3' (SEQ ID NO: 2473)

5'-CCGAGGUCAAGUUCAACAAACCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 2894)

3'-GGCUCCAGUUCAAGUUGUUUGGGAAAC-5' (SEQ ID NO: 2334)

AAT-1444 Diana: 5'-CCGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTG-3' (SEQ ID NO: 2474)

5'-CGAGGUCAAGUUCAACAAACCCUUUGU-3' (SEQ ID NO: 2895)

3'-GCUCCAGUUCAAGUUGUUUGGGAAACA-5' (SEQ ID NO: 2335)

AAT-1445 Diana: 5'-CGAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGT-3' (SEQ ID NO: 2475)

5'-GAGGUCAAGUUCAACAAACCCUUUGUC-3' (SEQ ID NO: 2896)

3'-CUCCAGUUCAAGUUGUUUGGGAAACAG-5' (SEQ ID NO: 2336)

AAT-1446 Diana: 5'-GAGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTC-3' (SEQ ID NO: 2476)

5'-AGGUCAAGUUCAACAAACCCUUUGUCU-3' (SEQ ID NO: 2897)

3'-UCCAGUUCAAGUUGUUUGGGAAACAGA-5' (SEQ ID NO: 2337)

AAT-1447 Diana: 5'-AGGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCT-3' (SEQ ID NO: 2477)

5'-GGUCAAGUUCAACAAACCCUUUGUCUU-3' (SEQ ID NO: 2898)

3'-CCAGUUCAAGUUGUUUGGGAAACAGAA-5' (SEQ ID NO: 2338)

AAT-1448 Diana: 5'-GGTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTT-3' (SEQ ID NO: 2478)

5'-GUCAAGUUCAACAAACCCUUUGUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2899)

3'-CAGUUCAAGUUGUUUGGGAAACAGAAG-5' (SEQ ID NO: 2339)

AAT-1449 Diana: 5'-GTCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTC-3' (SEQ ID NO: 2479)

5'-UCAAGUUCAACAAACCCUUUGUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2900)
 3'-AGUUCAAGUUGUUUGGAAACAGAAGA-5' (SEQ ID NO: 2340)
 AAT-1450 Diana: 5'-TCAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCT-3' (SEQ ID NO: 2480)

5'-CAAGUUCAACAAACCCUUUGUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2901)
 3'-GUUCAAGUUGUUUGGAAACAGAAGAA-5' (SEQ ID NO: 2341)
 AAT-1451 Diana: 5'-CAAGTTCAACAAACCCTTTGTCTTCTT-3' (SEQ ID NO: 2481)

Tabla 16: Secuencias diana de 19 nucleótidos componentes del ARNicD adicionales en ARNm de α -1 antitripsina

AAT-366 19 nt Diana #1: 5'-CCAGGGAGAUGCUGCCCAG-3' (SEQ ID NO: 2902)
 AAT-366 19 nt Diana #2: 5'-CCCAGGGAGAUGCUGCCCA-3' (SEQ ID NO: 3042)
 AAT-366 19 nt Diana #3: 5'-CCCCAGGGAGAUGCUGCCC-3' (SEQ ID NO: 3182)
 AAT-367 19 nt Diana #1: 5'-CAGGGAGAUGCUGCCCAGA-3' (SEQ ID NO: 2903)
 AAT-367 19 nt Diana #2: 5'-CCAGGGAGAUGCUGCCCAG-3' (SEQ ID NO: 3043)
 AAT-367 19 nt Diana #3: 5'-CCCAGGGAGAUGCUGCCCA-3' (SEQ ID NO: 3183)
 AAT-368 19 nt Diana #1: 5'-AGGGAGAUGCUGCCCAGAA-3' (SEQ ID NO: 2904)
 AAT-368 19 nt Diana #2: 5'-CAGGGAGAUGCUGCCCAGA-3' (SEQ ID NO: 3044)
 AAT-368 19 nt Diana #3: 5'-CCAGGGAGAUGCUGCCCAG-3' (SEQ ID NO: 3184)
 AAT-369 19 nt Diana #1: 5'-GGGAGAUGCUGCCCAGAAG-3' (SEQ ID NO: 2905)
 AAT-369 19 nt Diana #2: 5'-AGGGAGAUGCUGCCCAGAA-3' (SEQ ID NO: 3045)
 AAT-369 19 nt Diana #3: 5'-CAGGGAGAUGCUGCCCAGA-3' (SEQ ID NO: 3185)
 AAT-370 19 nt Diana #1: 5'-GGAGAUGCUGCCCAGAAGA-3' (SEQ ID NO: 2906)
 AAT-370 19 nt Diana #2: 5'-GGGAGAUGCUGCCCAGAAG-3' (SEQ ID NO: 3046)
 AAT-370 19 nt Diana #3: 5'-AGGGAGAUGCUGCCCAGAA-3' (SEQ ID NO: 3186)
 AAT-371 19 nt Diana #1: 5'-GAGAUGCUGCCCAGAAGAC-3' (SEQ ID NO: 2907)
 AAT-371 19 nt Diana #2: 5'-GGAGAUGCUGCCCAGAAGA-3' (SEQ ID NO: 3047)
 AAT-371 19 nt Diana #3: 5'-GGGAGAUGCUGCCCAGAAG-3' (SEQ ID NO: 3187)
 AAT-391 19 nt Diana #1: 5'-GAUACAUCCACCAUGAUC-3' (SEQ ID NO: 2908)
 AAT-391 19 nt Diana #2: 5'-AGAUACAUCCACCAUGAU-3' (SEQ ID NO: 3048)
 AAT-391 19 nt Diana #3: 5'-CAGAUACAUCCACCAUGA-3' (SEQ ID NO: 3188)
 AAT-392 19 nt Diana #1: 5'-AUACAUCCACCAUGAUCA-3' (SEQ ID NO: 2909)
 AAT-392 19 nt Diana #2: 5'-GAUACAUCCACCAUGAUC-3' (SEQ ID NO: 3049)
 AAT-392 19 nt Diana #3: 5'-AGAUACAUCCACCAUGAU-3' (SEQ ID NO: 3189)
 AAT-393 19 nt Diana #1: 5'-UACAUCCACCAUGAUCAG-3' (SEQ ID NO: 2910)
 AAT-393 19 nt Diana #2: 5'-AUACAUCCACCAUGAUCA-3' (SEQ ID NO: 3050)
 AAT-393 19 nt Diana #3: 5'-GAUACAUCCACCAUGAUC-3' (SEQ ID NO: 3190)
 AAT-394 19 nt Diana #1: 5'-ACAUCCACCAUGAUCAGG-3' (SEQ ID NO: 2911)
 AAT-394 19 nt Diana #2: 5'-UACAUCCACCAUGAUCAG-3' (SEQ ID NO: 3051)
 AAT-394 19 nt Diana #3: 5'-AUACAUCCACCAUGAUCA-3' (SEQ ID NO: 3191)
 AAT-485 19 nt Diana #1: 5'-ACCAGUCCAACAGCACCAA-3' (SEQ ID NO: 2912)

AAT-485 19 nt Diana #2: 5'-CACCAGUCCAACAGCACCA-3' (SEQ ID NO: 3052)
AAT-485 19 nt Diana #3: 5'-ACACCAGUCCAACAGCACCC-3' (SEQ ID NO: 3192)
AAT-486 19 nt Diana #1: 5'-CCAGUCCAACAGCACCAAU-3' (SEQ ID NO: 2913)
AAT-486 19 nt Diana #2: 5'-ACCAGUCCAACAGCACCAA-3' (SEQ ID NO: 3053)
AAT-486 19 nt Diana #3: 5'-CACCAGUCCAACAGCACCA-3' (SEQ ID NO: 3193)
AAT-487 19 nt Diana #1: 5'-CAGUCCAACAGCACCAUA-3' (SEQ ID NO: 2914)
AAT-487 19 nt Diana #2: 5'-CCAGUCCAACAGCACCAAU-3' (SEQ ID NO: 3054)
AAT-487 19 nt Diana #3: 5'-ACCAGUCCAACAGCACCAA-3' (SEQ ID NO: 3194)
AAT-488 19 nt Diana #1: 5'-AGUCCAACAGCACCAUAU-3' (SEQ ID NO: 2915)
AAT-488 19 nt Diana #2: 5'-CAGUCCAACAGCACCAUA-3' (SEQ ID NO: 3055)
AAT-488 19 nt Diana #3: 5'-CCAGUCCAACAGCACCAAU-3' (SEQ ID NO: 3195)
AAT-489 19 nt Diana #1: 5'-GUCCAACAGCACCAUAUC-3' (SEQ ID NO: 2916)
AAT-489 19 nt Diana #2: 5'-AGUCCAACAGCACCAUAU-3' (SEQ ID NO: 3056)
AAT-489 19 nt Diana #3: 5'-CAGUCCAACAGCACCAUA-3' (SEQ ID NO: 3196)
AAT-490 19 nt Diana #1: 5'-UCCAACAGCACCAUAUCU-3' (SEQ ID NO: 2917)
AAT-490 19 nt Diana #2: 5'-GUCCAACAGCACCAUAUC-3' (SEQ ID NO: 3057)
AAT-490 19 nt Diana #3: 5'-AGUCCAACAGCACCAUAU-3' (SEQ ID NO: 3197)
AAT-491 19 nt Diana #1: 5'-CCAACAGCACCAUAUCUU-3' (SEQ ID NO: 2918)
AAT-491 19 nt Diana #2: 5'-UCCAACAGCACCAUAUCU-3' (SEQ ID NO: 3058)
AAT-491 19 nt Diana #3: 5'-GUCCAACAGCACCAUAUC-3' (SEQ ID NO: 3198)
AAT-492 19 nt Diana #1: 5'-CAACAGCACCAUAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2919)
AAT-492 19 nt Diana #2: 5'-CCAACAGCACCAUAUCUU-3' (SEQ ID NO: 3059)
AAT-492 19 nt Diana #3: 5'-UCCAACAGCACCAUAUCU-3' (SEQ ID NO: 3199)
AAT-493 19 nt Diana #1: 5'-AACAGCACCAUAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2920)
AAT-493 19 nt Diana #2: 5'-CAACAGCACCAUAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 3060)
AAT-493 19 nt Diana #3: 5'-CCAACAGCACCAUAUCUU-3' (SEQ ID NO: 3200)
AAT-494 19 nt Diana #1: 5'-ACAGCACCAUAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 2921)
AAT-494 19 nt Diana #2: 5'-AACAGCACCAUAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 3061)
AAT-494 19 nt Diana #3: 5'-CAACAGCACCAUAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 3201)
AAT-495 19 nt Diana #1: 5'-CAGCACCAUAUCUUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2922)
AAT-495 19 nt Diana #2: 5'-ACAGCACCAUAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 3062)
AAT-495 19 nt Diana #3: 5'-AACAGCACCAUAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 3202)
AAT-496 19 nt Diana #1: 5'-AGCACCAUAUCUUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2923)
AAT-496 19 nt Diana #2: 5'-CAGCACCAUAUCUUCUUC-3' (SEQ ID NO: 3063)
AAT-496 19 nt Diana #3: 5'-ACAGCACCAUAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 3203)
AAT-497 19 nt Diana #1: 5'-GCACCAUAUCUUCUUCUC-3' (SEQ ID NO: 2924)
AAT-497 19 nt Diana #2: 5'-AGCACCAUAUCUUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 3064)
AAT-497 19 nt Diana #3: 5'-CAGCACCAUAUCUUCUUC-3' (SEQ ID NO: 3204)
AAT-498 19 nt Diana #1: 5'-CACCAUAUCUUCUUCUCC-3' (SEQ ID NO: 2925)
AAT-498 19 nt Diana #2: 5'-GCACCAUAUCUUCUUCUC-3' (SEQ ID NO: 3065)
AAT-498 19 nt Diana #3: 5'-AGCACCAUAUCUUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 3205)

AAT-499 19 nt Diana #1: 5'-ACCAAUAUCUUCUUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 2926)
AAT-499 19 nt Diana #2: 5'-CACCAAUAUCUUCUUCUCC-3' (SEQ ID NO: 3066)
AAT-499 19 nt Diana #3: 5'-GCACCAAUAUCUUCUUCUC-3' (SEQ ID NO: 3206)
AAT-516 19 nt Diana #1: 5'-CCCAGUGAGCAUCGCUACA-3' (SEQ ID NO: 2927)
AAT-516 19 nt Diana #2: 5'-CCCCAGUGAGCAUCGCUAC-3' (SEQ ID NO: 3067)
AAT-516 19 nt Diana #3: 5'-UCCCCAGUGAGCAUCGCUA-3' (SEQ ID NO: 3207)
AAT-517 19 nt Diana #1: 5'-CCAGUGAGCAUCGCUACAG-3' (SEQ ID NO: 2928)
AAT-517 19 nt Diana #2: 5'-CCCAGUGAGCAUCGCUACA-3' (SEQ ID NO: 3068)
AAT-517 19 nt Diana #3: 5'-CCCCAGUGAGCAUCGCUAC-3' (SEQ ID NO: 3208)
AAT-518 19 nt Diana #1: 5'-CAGUGAGCAUCGCUACAGC-3' (SEQ ID NO: 2929)
AAT-518 19 nt Diana #2: 5'-CCAGUGAGCAUCGCUACAG-3' (SEQ ID NO: 3069)
AAT-518 19 nt Diana #3: 5'-CCCAGUGAGCAUCGCUACA-3' (SEQ ID NO: 3209)
AAT-519 19 nt Diana #1: 5'-AGUGAGCAUCGCUACAGCC-3' (SEQ ID NO: 2930)
AAT-519 19 nt Diana #2: 5'-CAGUGAGCAUCGCUACAGC-3' (SEQ ID NO: 3070)
AAT-519 19 nt Diana #3: 5'-CCAGUGAGCAUCGCUACAG-3' (SEQ ID NO: 3210)
AAT-520 19 nt Diana #1: 5'-GUGAGCAUCGCUACAGCCU-3' (SEQ ID NO: 2931)
AAT-520 19 nt Diana #2: 5'-AGUGAGCAUCGCUACAGCC-3' (SEQ ID NO: 3071)
AAT-520 19 nt Diana #3: 5'-CAGUGAGCAUCGCUACAGC-3' (SEQ ID NO: 3211)
AAT-521 19 nt Diana #1: 5'-UGAGCAUCGCUACAGCCUU-3' (SEQ ID NO: 2932)
AAT-521 19 nt Diana #2: 5'-GUGAGCAUCGCUACAGCCU-3' (SEQ ID NO: 3072)
AAT-521 19 nt Diana #3: 5'-AGUGAGCAUCGCUACAGCC-3' (SEQ ID NO: 3212)
AAT-522 19 nt Diana #1: 5'-GAGCAUCGCUACAGCCUUU-3' (SEQ ID NO: 2933)
AAT-522 19 nt Diana #2: 5'-UGAGCAUCGCUACAGCCUU-3' (SEQ ID NO: 3073)
AAT-522 19 nt Diana #3: 5'-GUGAGCAUCGCUACAGCCU-3' (SEQ ID NO: 3213)
AAT-523 19 nt Diana #1: 5'-AGCAUCGCUACAGCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 2934)
AAT-523 19 nt Diana #2: 5'-GAGCAUCGCUACAGCCUUU-3' (SEQ ID NO: 3074)
AAT-523 19 nt Diana #3: 5'-UGAGCAUCGCUACAGCCUU-3' (SEQ ID NO: 3214)
AAT-524 19 nt Diana #1: 5'-GCAUCGCUACAGCCUUUGC-3' (SEQ ID NO: 2935)
AAT-524 19 nt Diana #2: 5'-AGCAUCGCUACAGCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 3075)
AAT-524 19 nt Diana #3: 5'-GAGCAUCGCUACAGCCUUU-3' (SEQ ID NO: 3215)
AAT-525 19 nt Diana #1: 5'-CAUCGCUACAGCCUUUGCA-3' (SEQ ID NO: 2936)
AAT-525 19 nt Diana #2: 5'-GCAUCGCUACAGCCUUUGC-3' (SEQ ID NO: 3076)
AAT-525 19 nt Diana #3: 5'-AGCAUCGCUACAGCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 3216)
AAT-526 19 nt Diana #1: 5'-AUCGCUACAGCCUUUGCAA-3' (SEQ ID NO: 2937)
AAT-526 19 nt Diana #2: 5'-CAUCGCUACAGCCUUUGCA-3' (SEQ ID NO: 3077)
AAT-526 19 nt Diana #3: 5'-GCAUCGCUACAGCCUUUGC-3' (SEQ ID NO: 3217)
AAT-527 19 nt Diana #1: 5'-UCGCUACAGCCUUUGCAAU-3' (SEQ ID NO: 2938)
AAT-527 19 nt Diana #2: 5'-AUCGCUACAGCCUUUGCAA-3' (SEQ ID NO: 3078)
AAT-527 19 nt Diana #3: 5'-CAUCGCUACAGCCUUUGCA-3' (SEQ ID NO: 3218)
AAT-528 19 nt Diana #1: 5'-CGCUACAGCCUUUGCAAUG-3' (SEQ ID NO: 2939)
AAT-528 19 nt Diana #2: 5'-UCGCUACAGCCUUUGCAAU-3' (SEQ ID NO: 3079)

AAT-528 19 nt Diana #3: 5'-AUCGCUACAGCCUUUGCAA-3' (SEQ ID NO: 3219)
AAT-529 19 nt Diana #1: 5'-GCUACAGCCUUUGCAAUGC-3' (SEQ ID NO: 2940)
AAT-529 19 nt Diana #2: 5'-CGCUACAGCCUUUGCAAUG-3' (SEQ ID NO: 3080)
AAT-529 19 nt Diana #3: 5'-UCGCUACAGCCUUUGCAAU-3' (SEQ ID NO: 3220)
AAT-530 19 nt Diana #1: 5'-CUACAGCCUUUGCAAUGC-3' (SEQ ID NO: 2941)
AAT-530 19 nt Diana #2: 5'-GCUACAGCCUUUGCAAUGC-3' (SEQ ID NO: 3081)
AAT-530 19 nt Diana #3: 5'-CGCUACAGCCUUUGCAAUG-3' (SEQ ID NO: 3221)
AAT-531 19 nt Diana #1: 5'-UACAGCCUUUGCAAUGCUC-3' (SEQ ID NO: 2942)
AAT-531 19 nt Diana #2: 5'-CUACAGCCUUUGCAAUGC-3' (SEQ ID NO: 3082)
AAT-531 19 nt Diana #3: 5'-GCUACAGCCUUUGCAAUGC-3' (SEQ ID NO: 3222)
AAT-552 19 nt Diana #1: 5'-CCUGGGGACCAAGGCUGAC-3' (SEQ ID NO: 2943)
AAT-552 19 nt Diana #2: 5'-CCCUGGGGACCAAGGCUGA-3' (SEQ ID NO: 3083)
AAT-552 19 nt Diana #3: 5'-UCCCUGGGGACCAAGGCUG-3' (SEQ ID NO: 3223)
AAT-556 19 nt Diana #1: 5'-GGGACCAAGGCUGACACUC-3' (SEQ ID NO: 2944)
AAT-556 19 nt Diana #2: 5'-GGGGACCAAGGCUGACACU-3' (SEQ ID NO: 3084)
AAT-556 19 nt Diana #3: 5'-UGGGGACCAAGGCUGACAC-3' (SEQ ID NO: 3224)
AAT-557 19 nt Diana #1: 5'-GGACCAAGGCUGACACUCA-3' (SEQ ID NO: 2945)
AAT-557 19 nt Diana #2: 5'-GGGACCAAGGCUGACACUC-3' (SEQ ID NO: 3085)
AAT-557 19 nt Diana #3: 5'-GGGGACCAAGGCUGACACU-3' (SEQ ID NO: 3225)
AAT-558 19 nt Diana #1: 5'-GACCAAGGCUGACACUCAC-3' (SEQ ID NO: 2946)
AAT-558 19 nt Diana #2: 5'-GGACCAAGGCUGACACUCA-3' (SEQ ID NO: 3086)
AAT-558 19 nt Diana #3: 5'-GGGACCAAGGCUGACACUC-3' (SEQ ID NO: 3226)
AAT-579 19 nt Diana #1: 5'-UGAAAUCCUGGAGGGCCUG-3' (SEQ ID NO: 2947)
AAT-579 19 nt Diana #2: 5'-AUGAAAUCCUGGAGGGCCU-3' (SEQ ID NO: 3087)
AAT-579 19 nt Diana #3: 5'-GAUGAAAUCCUGGAGGGCC-3' (SEQ ID NO: 3227)
AAT-580 19 nt Diana #1: 5'-GAAAUCCUGGAGGGCCUGA-3' (SEQ ID NO: 2948)
AAT-580 19 nt Diana #2: 5'-UGAAAUCCUGGAGGGCCUG-3' (SEQ ID NO: 3088)
AAT-580 19 nt Diana #3: 5'-AUGAAAUCCUGGAGGGCCU-3' (SEQ ID NO: 3228)
AAT-632 19 nt Diana #1: 5'-UCCAUGAAGGCUUCCAGGA-3' (SEQ ID NO: 2949)
AAT-632 19 nt Diana #2: 5'-AUCCAUGAAGGCUUCCAGG-3' (SEQ ID NO: 3089)
AAT-632 19 nt Diana #3: 5'-GAUCCAUGAAGGCUUCCAG-3' (SEQ ID NO: 3229)
AAT-633 19 nt Diana #1: 5'-CCAUGAAGGCUUCCAGGAA-3' (SEQ ID NO: 2950)
AAT-633 19 nt Diana #2: 5'-UCCAUGAAGGCUUCCAGGA-3' (SEQ ID NO: 3090)
AAT-633 19 nt Diana #3: 5'-AUCCAUGAAGGCUUCCAGG-3' (SEQ ID NO: 3230)
AAT-801 19 nt Diana #1: 5'-GGACACCGAAGAGGCCAAG-3' (SEQ ID NO: 2951)
AAT-801 19 nt Diana #2: 5'-GGGACACCGAAGAGGCCAA-3' (SEQ ID NO: 3091)
AAT-801 19 nt Diana #3: 5'-GGGGACACCGAAGAGGCCA-3' (SEQ ID NO: 3231)
AAT-802 19 nt Diana #1: 5'-GACACCGAAGAGGCCAAGA-3' (SEQ ID NO: 2952)
AAT-802 19 nt Diana #2: 5'-GGACACCGAAGAGGCCAAG-3' (SEQ ID NO: 3092)
AAT-802 19 nt Diana #3: 5'-GGGACACCGAAGAGGCCAA-3' (SEQ ID NO: 3232)
AAT-803 19 nt Diana #1: 5'-ACACCGAAGAGGCCAAGAA-3' (SEQ ID NO: 2953)

AAT-803 19 nt Diana #2: 5'-GACACCGAAGAGGCCAAGA-3' (SEQ ID NO: 3093)
AAT-803 19 nt Diana #3: 5'-GGACACCGAAGAGGCCAAG-3' (SEQ ID NO: 3233)
AAT-804 19 nt Diana #1: 5'-CACCGAAGAGGCCAAGAAA-3' (SEQ ID NO: 2954)
AAT-804 19 nt Diana #2: 5'-ACACCGAAGAGGCCAAGAA-3' (SEQ ID NO: 3094)
AAT-804 19 nt Diana #3: 5'-GACACCGAAGAGGCCAAGA-3' (SEQ ID NO: 3234)
AAT-805 19 nt Diana #1: 5'-ACCGAAGAGGCCAAGAAAC-3' (SEQ ID NO: 2955)
AAT-805 19 nt Diana #2: 5'-CACCGAAGAGGCCAAGAAA-3' (SEQ ID NO: 3095)
AAT-805 19 nt Diana #3: 5'-ACACCGAAGAGGCCAAGAA-3' (SEQ ID NO: 3235)
AAT-806 19 nt Diana #1: 5'-CCGAAGAGGCCAAGAAACA-3' (SEQ ID NO: 2956)
AAT-806 19 nt Diana #2: 5'-ACCGAAGAGGCCAAGAAAC-3' (SEQ ID NO: 3096)
AAT-806 19 nt Diana #3: 5'-CACCGAAGAGGCCAAGAAA-3' (SEQ ID NO: 3236)
AAT-807 19 nt Diana #1: 5'-CGAAGAGGCCAAGAAACAG-3' (SEQ ID NO: 2957)
AAT-807 19 nt Diana #2: 5'-CCGAAGAGGCCAAGAAACA-3' (SEQ ID NO: 3097)
AAT-807 19 nt Diana #3: 5'-ACCGAAGAGGCCAAGAAAC-3' (SEQ ID NO: 3237)
AAT-808 19 nt Diana #1: 5'-GAAGAGGCCAAGAAACAGA-3' (SEQ ID NO: 2958)
AAT-808 19 nt Diana #2: 5'-CGAAGAGGCCAAGAAACAG-3' (SEQ ID NO: 3098)
AAT-808 19 nt Diana #3: 5'-CCGAAGAGGCCAAGAAACA-3' (SEQ ID NO: 3238)
AAT-809 19 nt Diana #1: 5'-AAGAGGCCAAGAAACAGAU-3' (SEQ ID NO: 2959)
AAT-809 19 nt Diana #2: 5'-GAAGAGGCCAAGAAACAGA-3' (SEQ ID NO: 3099)
AAT-809 19 nt Diana #3: 5'-CGAAGAGGCCAAGAAACAG-3' (SEQ ID NO: 3239)
AAT-810 19 nt Diana #1: 5'-AGAGGCCAAGAAACAGAU-3' (SEQ ID NO: 2960)
AAT-810 19 nt Diana #2: 5'-AAGAGGCCAAGAAACAGAU-3' (SEQ ID NO: 3100)
AAT-810 19 nt Diana #3: 5'-GAAGAGGCCAAGAAACAGA-3' (SEQ ID NO: 3240)
AAT-811 19 nt Diana #1: 5'-GAGGCCAAGAAACAGAUCA-3' (SEQ ID NO: 2961)
AAT-811 19 nt Diana #2: 5'-AGAGGCCAAGAAACAGAU-3' (SEQ ID NO: 3101)
AAT-811 19 nt Diana #3: 5'-AAGAGGCCAAGAAACAGAU-3' (SEQ ID NO: 3241)
AAT-812 19 nt Diana #1: 5'-AGGCCAAGAAACAGAUCAA-3' (SEQ ID NO: 2962)
AAT-812 19 nt Diana #2: 5'-GAGGCCAAGAAACAGAUCA-3' (SEQ ID NO: 3102)
AAT-812 19 nt Diana #3: 5'-AGAGGCCAAGAAACAGAU-3' (SEQ ID NO: 3242)
AAT-813 19 nt Diana #1: 5'-GGCCAAGAAACAGAUCAAC-3' (SEQ ID NO: 2963)
AAT-813 19 nt Diana #2: 5'-AGGCCAAGAAACAGAUCAA-3' (SEQ ID NO: 3103)
AAT-813 19 nt Diana #3: 5'-GAGGCCAAGAAACAGAUCA-3' (SEQ ID NO: 3243)
AAT-900 19 nt Diana #1: 5'-UUUUGCUCUGGUGAAUUAC-3' (SEQ ID NO: 2964)
AAT-900 19 nt Diana #2: 5'-UUUUUGCUCUGGUGAAUUA-3' (SEQ ID NO: 3104)
AAT-900 19 nt Diana #3: 5'-GUUUUUGCUCUGGUGAAUU-3' (SEQ ID NO: 3244)
AAT-901 19 nt Diana #1: 5'-UUUGCUCUGGUGAAUUACA-3' (SEQ ID NO: 2965)
AAT-901 19 nt Diana #2: 5'-UUUUGCUCUGGUGAAUUAC-3' (SEQ ID NO: 3105)
AAT-901 19 nt Diana #3: 5'-UUUUUGCUCUGGUGAAUUA-3' (SEQ ID NO: 3245)
AAT-902 19 nt Diana #1: 5'-UUGCUCUGGUGAAUUACAU-3' (SEQ ID NO: 2966)
AAT-902 19 nt Diana #2: 5'-UUUGCUCUGGUGAAUUACA-3' (SEQ ID NO: 3106)
AAT-902 19 nt Diana #3: 5'-UUUUGCUCUGGUGAAUUAC-3' (SEQ ID NO: 3246)

AAT-903 19 nt Diana #1: 5'-UGCUCUGGUGAAUUACAUC-3' (SEQ ID NO: 2967)
AAT-903 19 nt Diana #2: 5'-UUGCUCUGGUGAAUUACAU-3' (SEQ ID NO: 3107)
AAT-903 19 nt Diana #3: 5'-UUUGCUCUGGUGAAUUACA-3' (SEQ ID NO: 3247)
AAT-904 19 nt Diana #1: 5'-GCUCUGGUGAAUUACAUCU-3' (SEQ ID NO: 2968)
AAT-904 19 nt Diana #2: 5'-UGCUCUGGUGAAUUACAUC-3' (SEQ ID NO: 3108)
AAT-904 19 nt Diana #3: 5'-UUGCUCUGGUGAAUUACAU-3' (SEQ ID NO: 3248)
AAT-905 19 nt Diana #1: 5'-CUCUGGUGAAUUACAUCUU-3' (SEQ ID NO: 2969)
AAT-905 19 nt Diana #2: 5'-GCUCUGGUGAAUUACAUCU-3' (SEQ ID NO: 3109)
AAT-905 19 nt Diana #3: 5'-UGCUCUGGUGAAUUACAUC-3' (SEQ ID NO: 3249)
AAT-906 19 nt Diana #1: 5'-UCUGGUGAAUUACAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 2970)
AAT-906 19 nt Diana #2: 5'-CUCUGGUGAAUUACAUCUU-3' (SEQ ID NO: 3110)
AAT-906 19 nt Diana #3: 5'-GCUCUGGUGAAUUACAUCU-3' (SEQ ID NO: 3250)
AAT-907 19 nt Diana #1: 5'-CUGGUGAAUUACAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 2971)
AAT-907 19 nt Diana #2: 5'-UCUGGUGAAUUACAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 3111)
AAT-907 19 nt Diana #3: 5'-CUCUGGUGAAUUACAUCUU-3' (SEQ ID NO: 3251)
AAT-908 19 nt Diana #1: 5'-UGGUGAAUUACAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 2972)
AAT-908 19 nt Diana #2: 5'-CUGGUGAAUUACAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 3112)
AAT-908 19 nt Diana #3: 5'-UCUGGUGAAUUACAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 3252)
AAT-909 19 nt Diana #1: 5'-GGUGAAUUACAUCUUCUUU-3' (SEQ ID NO: 2973)
AAT-909 19 nt Diana #2: 5'-UGGUGAAUUACAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 3113)
AAT-909 19 nt Diana #3: 5'-CUGGUGAAUUACAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 3253)
AAT-910 19 nt Diana #1: 5'-GUGAAUUACAUCUUCUUUA-3' (SEQ ID NO: 2974)
AAT-910 19 nt Diana #2: 5'-GGUGAAUUACAUCUUCUUU-3' (SEQ ID NO: 3114)
AAT-910 19 nt Diana #3: 5'-UGGUGAAUUACAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 3254)
AAT-911 19 nt Diana #1: 5'-UGAAUUACAUCUUCUUUAA-3' (SEQ ID NO: 2975)
AAT-911 19 nt Diana #2: 5'-GUGAAUUACAUCUUCUUUA-3' (SEQ ID NO: 3115)
AAT-911 19 nt Diana #3: 5'-GGUGAAUUACAUCUUCUUU-3' (SEQ ID NO: 3255)
AAT-912 19 nt Diana #1: 5'-GAAUUACAUCUUCUUUAAA-3' (SEQ ID NO: 2976)
AAT-912 19 nt Diana #2: 5'-UGAAUUACAUCUUCUUUAA-3' (SEQ ID NO: 3116)
AAT-912 19 nt Diana #3: 5'-GUGAAUUACAUCUUCUUUA-3' (SEQ ID NO: 3256)
AAT-913 19 nt Diana #1: 5'-AAUUACAUCUUCUUUAAAG-3' (SEQ ID NO: 2977)
AAT-913 19 nt Diana #2: 5'-GAAUUACAUCUUCUUUAAA-3' (SEQ ID NO: 3117)
AAT-913 19 nt Diana #3: 5'-UGAAUUACAUCUUCUUUAA-3' (SEQ ID NO: 3257)
AAT-914 19 nt Diana #1: 5'-AUUACAUCUUCUUUAAAGG-3' (SEQ ID NO: 2978)
AAT-914 19 nt Diana #2: 5'-AAUUACAUCUUCUUUAAAG-3' (SEQ ID NO: 3118)
AAT-914 19 nt Diana #3: 5'-GAAUUACAUCUUCUUUAAA-3' (SEQ ID NO: 3258)
AAT-915 19 nt Diana #1: 5'-UUACAUCUUCUUUAAAGGC-3' (SEQ ID NO: 2979)
AAT-915 19 nt Diana #2: 5'-AUUACAUCUUCUUUAAAGG-3' (SEQ ID NO: 3119)
AAT-915 19 nt Diana #3: 5'-AAUUACAUCUUCUUUAAAG-3' (SEQ ID NO: 3259)
AAT-916 19 nt Diana #1: 5'-UACAUCUUCUUUAAAGGCA-3' (SEQ ID NO: 2980)
AAT-916 19 nt Diana #2: 5'-UUACAUCUUCUUUAAAGGC-3' (SEQ ID NO: 3120)

AAT-916 19 nt Diana #3: 5'-AUUACAUCUUCUUUAAAGG-3' (SEQ ID NO: 3260)
AAT-917 19 nt Diana #1: 5'-ACAUCUUCUUUAAAGGCAA-3' (SEQ ID NO: 2981)
AAT-917 19 nt Diana #2: 5'-UACAUCUUCUUUAAAGGCA-3' (SEQ ID NO: 3121)
AAT-917 19 nt Diana #3: 5'-UUACAUCUUCUUUAAAGGC-3' (SEQ ID NO: 3261)
AAT-918 19 nt Diana #1: 5'-CAUCUUCUUUAAAGGCAAA-3' (SEQ ID NO: 2982)
AAT-918 19 nt Diana #2: 5'-ACAUCUUCUUUAAAGGCAA-3' (SEQ ID NO: 3122)
AAT-918 19 nt Diana #3: 5'-UACAUCUUCUUUAAAGGCA-3' (SEQ ID NO: 3262)
AAT-922 19 nt Diana #1: 5'-UUCUUUAAAGGCAAAUGGG-3' (SEQ ID NO: 2983)
AAT-922 19 nt Diana #2: 5'-CUUCUUUAAAGGCAAAUGG-3' (SEQ ID NO: 3123)
AAT-922 19 nt Diana #3: 5'-UCUUCUUUAAAGGCAAAUG-3' (SEQ ID NO: 3263)
AAT-924 19 nt Diana #1: 5'-CUUUAAAGGCAAAUGGGAG-3' (SEQ ID NO: 2984)
AAT-924 19 nt Diana #2: 5'-UCUUUAAAGGCAAAUGGGA-3' (SEQ ID NO: 3124)
AAT-924 19 nt Diana #3: 5'-UUCUUUAAAGGCAAAUGGG-3' (SEQ ID NO: 3264)
AAT-932 19 nt Diana #1: 5'-GCAAUUGGGAGAGACCCUU-3' (SEQ ID NO: 2985)
AAT-932 19 nt Diana #2: 5'-GGCAAUUGGGAGAGACCCU-3' (SEQ ID NO: 3125)
AAT-932 19 nt Diana #3: 5'-AGGCAAUUGGGAGAGACCC-3' (SEQ ID NO: 3265)
AAT-933 19 nt Diana #1: 5'-CAAUUGGGAGAGACCCUUU-3' (SEQ ID NO: 2986)
AAT-933 19 nt Diana #2: 5'-GCAAUUGGGAGAGACCCUU-3' (SEQ ID NO: 3126)
AAT-933 19 nt Diana #3: 5'-GGCAAUUGGGAGAGACCCU-3' (SEQ ID NO: 3266)
AAT-934 19 nt Diana #1: 5'-AAUUGGGAGAGACCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 2987)
AAT-934 19 nt Diana #2: 5'-CAAUUGGGAGAGACCCUUU-3' (SEQ ID NO: 3127)
AAT-934 19 nt Diana #3: 5'-GCAAUUGGGAGAGACCCUU-3' (SEQ ID NO: 3267)
AAT-935 19 nt Diana #1: 5'-AAUUGGGAGAGACCCUUUGA-3' (SEQ ID NO: 2988)
AAT-935 19 nt Diana #2: 5'-AAUUGGGAGAGACCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 3128)
AAT-935 19 nt Diana #3: 5'-CAAUUGGGAGAGACCCUUU-3' (SEQ ID NO: 3268)
AAT-1061 19 nt Diana #1: 5'-UGUCCAGCUGGGUGCUGCU-3' (SEQ ID NO: 2989)
AAT-1061 19 nt Diana #2: 5'-CUGUCCAGCUGGGUGCUGC-3' (SEQ ID NO: 3129)
AAT-1061 19 nt Diana #3: 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUG-3' (SEQ ID NO: 3269)
AAT-1062 19 nt Diana #1: 5'-GUCCAGCUGGGUGCUGCUG-3' (SEQ ID NO: 2990)
AAT-1062 19 nt Diana #2: 5'-UGUCCAGCUGGGUGCUGCU-3' (SEQ ID NO: 3130)
AAT-1062 19 nt Diana #3: 5'-CUGUCCAGCUGGGUGCUGC-3' (SEQ ID NO: 3270)
AAT-1063 19 nt Diana #1: 5'-UCCAGCUGGGUGCUGCUGA-3' (SEQ ID NO: 2991)
AAT-1063 19 nt Diana #2: 5'-GUCCAGCUGGGUGCUGCUG-3' (SEQ ID NO: 3131)
AAT-1063 19 nt Diana #3: 5'-UGUCCAGCUGGGUGCUGCU-3' (SEQ ID NO: 3271)
AAT-1064 19 nt Diana #1: 5'-CCAGCUGGGUGCUGCUGAU-3' (SEQ ID NO: 2992)
AAT-1064 19 nt Diana #2: 5'-UCCAGCUGGGUGCUGCUGA-3' (SEQ ID NO: 3132)
AAT-1064 19 nt Diana #3: 5'-GUCCAGCUGGGUGCUGCUG-3' (SEQ ID NO: 3272)
AAT-1065 19 nt Diana #1: 5'-CAGCUGGGUGCUGCUGAUG-3' (SEQ ID NO: 2993)
AAT-1065 19 nt Diana #2: 5'-CCAGCUGGGUGCUGCUGAU-3' (SEQ ID NO: 3133)
AAT-1065 19 nt Diana #3: 5'-UCCAGCUGGGUGCUGCUGA-3' (SEQ ID NO: 3273)
AAT-1066 19 nt Diana #1: 5'-AGCUGGGUGCUGCUGAUGA-3' (SEQ ID NO: 2994)

AAT-1066 19 nt Diana #2: 5'-CAGCUGGGUGCUGCUGAUG-3' (SEQ ID NO: 3134)
AAT-1066 19 nt Diana #3: 5'-CCAGCUGGGUGCUGCUGAU-3' (SEQ ID NO: 3274)
AAT-1067 19 nt Diana #1: 5'-GCUGGGUGCUGCUGAUGAA-3' (SEQ ID NO: 2995)
AAT-1067 19 nt Diana #2: 5'-AGCUGGGUGCUGCUGAUGA-3' (SEQ ID NO: 3135)
AAT-1067 19 nt Diana #3: 5'-CAGCUGGGUGCUGCUGAUG-3' (SEQ ID NO: 3275)
AAT-1068 19 nt Diana #1: 5'-CUGGGUGCUGCUGAUGAAA-3' (SEQ ID NO: 2996)
AAT-1068 19 nt Diana #2: 5'-GCUGGGUGCUGCUGAUGAA-3' (SEQ ID NO: 3136)
AAT-1068 19 nt Diana #3: 5'-AGCUGGGUGCUGCUGAUGA-3' (SEQ ID NO: 3276)
AAT-1069 19 nt Diana #1: 5'-UGGGUGCUGCUGAUGAAAU-3' (SEQ ID NO: 2997)
AAT-1069 19 nt Diana #2: 5'-CUGGGUGCUGCUGAUGAAA-3' (SEQ ID NO: 3137)
AAT-1069 19 nt Diana #3: 5'-GCUGGGUGCUGCUGAUGAA-3' (SEQ ID NO: 3277)
AAT-1070 19 nt Diana #1: 5'-GGGUGCUGCUGAUGAAAU-3' (SEQ ID NO: 2998)
AAT-1070 19 nt Diana #2: 5'-UGGGUGCUGCUGAUGAAAU-3' (SEQ ID NO: 3138)
AAT-1070 19 nt Diana #3: 5'-CUGGGUGCUGCUGAUGAAA-3' (SEQ ID NO: 3278)
AAT-1072 19 nt Diana #1: 5'-GUGCUGCUGAUGAAAUACC-3' (SEQ ID NO: 2999)
AAT-1072 19 nt Diana #2: 5'-GGUGCUGCUGAUGAAAUAC-3' (SEQ ID NO: 3139)
AAT-1072 19 nt Diana #3: 5'-GGGUGCUGCUGAUGAAAU-3' (SEQ ID NO: 3279)
AAT-1073 19 nt Diana #1: 5'-UGCUGCUGAUGAAAUACCU-3' (SEQ ID NO: 3000)
AAT-1073 19 nt Diana #2: 5'-GUGCUGCUGAUGAAAUACC-3' (SEQ ID NO: 3140)
AAT-1073 19 nt Diana #3: 5'-GGUGCUGCUGAUGAAAUAC-3' (SEQ ID NO: 3280)
AAT-1074 19 nt Diana #1: 5'-GCUGCUGAUGAAAUACCUG-3' (SEQ ID NO: 3001)
AAT-1074 19 nt Diana #2: 5'-UGCUGCUGAUGAAAUACCU-3' (SEQ ID NO: 3141)
AAT-1074 19 nt Diana #3: 5'-GUGCUGCUGAUGAAAUACC-3' (SEQ ID NO: 3281)
AAT-1075 19 nt Diana #1: 5'-CUGCUGAUGAAAUACCUGG-3' (SEQ ID NO: 3002)
AAT-1075 19 nt Diana #2: 5'-GCUGCUGAUGAAAUACCUG-3' (SEQ ID NO: 3142)
AAT-1075 19 nt Diana #3: 5'-UGCUGCUGAUGAAAUACCU-3' (SEQ ID NO: 3282)
AAT-1076 19 nt Diana #1: 5'-UGCUGAUGAAAUACCUGGG-3' (SEQ ID NO: 3003)
AAT-1076 19 nt Diana #2: 5'-CUGCUGAUGAAAUACCUGG-3' (SEQ ID NO: 3143)
AAT-1076 19 nt Diana #3: 5'-GCUGCUGAUGAAAUACCUG-3' (SEQ ID NO: 3283)
AAT-1077 19 nt Diana #1: 5'-GCUGAUGAAAUACCUGGGC-3' (SEQ ID NO: 3004)
AAT-1077 19 nt Diana #2: 5'-UGCUGAUGAAAUACCUGGG-3' (SEQ ID NO: 3144)
AAT-1077 19 nt Diana #3: 5'-CUGCUGAUGAAAUACCUGG-3' (SEQ ID NO: 3284)
AAT-1078 19 nt Diana #1: 5'-CUGAUGAAAUACCUGGGCA-3' (SEQ ID NO: 3005)
AAT-1078 19 nt Diana #2: 5'-GCUGAUGAAAUACCUGGGC-3' (SEQ ID NO: 3145)
AAT-1078 19 nt Diana #3: 5'-UGCUGAUGAAAUACCUGGG-3' (SEQ ID NO: 3285)
AAT-1079 19 nt Diana #1: 5'-UGAUGAAAUACCUGGGCAA-3' (SEQ ID NO: 3006)
AAT-1079 19 nt Diana #2: 5'-CUGAUGAAAUACCUGGGCA-3' (SEQ ID NO: 3146)
AAT-1079 19 nt Diana #3: 5'-GCUGAUGAAAUACCUGGGC-3' (SEQ ID NO: 3286)
AAT-1080 19 nt Diana #1: 5'-GAUGAAAUACCUGGGCAAU-3' (SEQ ID NO: 3007)
AAT-1080 19 nt Diana #2: 5'-UGAUGAAAUACCUGGGCAA-3' (SEQ ID NO: 3147)
AAT-1080 19 nt Diana #3: 5'-CUGAUGAAAUACCUGGGCA-3' (SEQ ID NO: 3287)

AAT-1081 19 nt Diana #1: 5'-AUGAAAUACCUGGGCAAUG-3' (SEQ ID NO: 3008)
AAT-1081 19 nt Diana #2: 5'-GAUGAAAUACCUGGGCAAU-3' (SEQ ID NO: 3148)
AAT-1081 19 nt Diana #3: 5'-UGAUGAAAUACCUGGGCAA-3' (SEQ ID NO: 3288)
AAT-1083 19 nt Diana #1: 5'-GAAAUACCUGGGCAAUGCC-3' (SEQ ID NO: 3009)
AAT-1083 19 nt Diana #2: 5'-UGAAAUACCUGGGCAAUGC-3' (SEQ ID NO: 3149)
AAT-1083 19 nt Diana #3: 5'-AUGAAAUACCUGGGCAAUG-3' (SEQ ID NO: 3289)
AAT-1138 19 nt Diana #1: 5'-CAGCACCUGGAAAAUGAAC-3' (SEQ ID NO: 3010)
AAT-1138 19 nt Diana #2: 5'-ACAGCACCUGGAAAAUGAA-3' (SEQ ID NO: 3150)
AAT-1138 19 nt Diana #3: 5'-UACAGCACCUGGAAAAUGA-3' (SEQ ID NO: 3290)
AAT-1144 19 nt Diana #1: 5'-CUGGAAAAUGAACUCACCC-3' (SEQ ID NO: 3011)
AAT-1144 19 nt Diana #2: 5'-CCUGGAAAAUGAACUCACC-3' (SEQ ID NO: 3151)
AAT-1144 19 nt Diana #3: 5'-ACCUGGAAAAUGAACUCAC-3' (SEQ ID NO: 3291)
AAT-1145 19 nt Diana #1: 5'-UGGAAAAUGAACUCACCCA-3' (SEQ ID NO: 3012)
AAT-1145 19 nt Diana #2: 5'-CUGGAAAAUGAACUCACCC-3' (SEQ ID NO: 3152)
AAT-1145 19 nt Diana #3: 5'-CCUGGAAAAUGAACUCACC-3' (SEQ ID NO: 3292)
AAT-1165 19 nt Diana #1: 5'-GAUAUCAUCACCAAGUUC-3' (SEQ ID NO: 3013)
AAT-1165 19 nt Diana #2: 5'-CGAUAUCAUCACCAAGUUC-3' (SEQ ID NO: 3153)
AAT-1165 19 nt Diana #3: 5'-ACGAUAUCAUCACCAAGUU-3' (SEQ ID NO: 3293)
AAT-1176 19 nt Diana #1: 5'-CAAGUUCUGGAAAAUGAA-3' (SEQ ID NO: 3014)
AAT-1176 19 nt Diana #2: 5'-CCAAGUUCUGGAAAAUGA-3' (SEQ ID NO: 3154)
AAT-1176 19 nt Diana #3: 5'-ACCAAGUUCUGGAAAAUG-3' (SEQ ID NO: 3294)
AAT-1232 19 nt Diana #1: 5'-CCAUUACUGGAACCUAUGA-3' (SEQ ID NO: 3015)
AAT-1232 19 nt Diana #2: 5'-UCCAUUACUGGAACCUAUG-3' (SEQ ID NO: 3155)
AAT-1232 19 nt Diana #3: 5'-GUCCAUUACUGGAACCUAU-3' (SEQ ID NO: 3295)
AAT-1233 19 nt Diana #1: 5'-CAUUACUGGAACCUAUGAU-3' (SEQ ID NO: 3016)
AAT-1233 19 nt Diana #2: 5'-CCAUUACUGGAACCUAUGA-3' (SEQ ID NO: 3156)
AAT-1233 19 nt Diana #3: 5'-UCCAUUACUGGAACCUAUG-3' (SEQ ID NO: 3296)
AAT-1234 19 nt Diana #1: 5'-AUUACUGGAACCUAUGAUC-3' (SEQ ID NO: 3017)
AAT-1234 19 nt Diana #2: 5'-CAUUACUGGAACCUAUGAU-3' (SEQ ID NO: 3157)
AAT-1234 19 nt Diana #3: 5'-CCAUUACUGGAACCUAUGA-3' (SEQ ID NO: 3297)
AAT-1235 19 nt Diana #1: 5'-UUACUGGAACCUAUGAUCU-3' (SEQ ID NO: 3018)
AAT-1235 19 nt Diana #2: 5'-AUUACUGGAACCUAUGAUC-3' (SEQ ID NO: 3158)
AAT-1235 19 nt Diana #3: 5'-CAUUACUGGAACCUAUGAU-3' (SEQ ID NO: 3298)
AAT-1236 19 nt Diana #1: 5'-UACUGGAACCUAUGAUCUG-3' (SEQ ID NO: 3019)
AAT-1236 19 nt Diana #2: 5'-UUACUGGAACCUAUGAUCU-3' (SEQ ID NO: 3159)
AAT-1236 19 nt Diana #3: 5'-AUUACUGGAACCUAUGAUC-3' (SEQ ID NO: 3299)
AAT-1237 19 nt Diana #1: 5'-ACUGGAACCUAUGAUCUGA-3' (SEQ ID NO: 3020)
AAT-1237 19 nt Diana #2: 5'-UACUGGAACCUAUGAUCUG-3' (SEQ ID NO: 3160)
AAT-1237 19 nt Diana #3: 5'-UUACUGGAACCUAUGAUCU-3' (SEQ ID NO: 3300)
AAT-1238 19 nt Diana #1: 5'-CUGGAACCUAUGAUCUGAA-3' (SEQ ID NO: 3021)
AAT-1238 19 nt Diana #2: 5'-ACUGGAACCUAUGAUCUGA-3' (SEQ ID NO: 3161)

AAT-1238 19 nt Diana #3: 5'-UACUGGAACCUAUGAUCUG-3' (SEQ ID NO: 3301)
AAT-1239 19 nt Diana #1: 5'-UGGAACCUAUGAUCUGAAG-3' (SEQ ID NO: 3022)
AAT-1239 19 nt Diana #2: 5'-CUGGAACCUAUGAUCUGAA-3' (SEQ ID NO: 3162)
AAT-1239 19 nt Diana #3: 5'-ACUGGAACCUAUGAUCUGA-3' (SEQ ID NO: 3302)
AAT-1240 19 nt Diana #1: 5'-GGAACCUAUGAUCUGAAGA-3' (SEQ ID NO: 3023)
AAT-1240 19 nt Diana #2: 5'-UGGAACCUAUGAUCUGAAG-3' (SEQ ID NO: 3163)
AAT-1240 19 nt Diana #3: 5'-CUGGAACCUAUGAUCUGAA-3' (SEQ ID NO: 3303)
AAT-1279 19 nt Diana #1: 5'-AUCACUAAGGUCUUCAGCA-3' (SEQ ID NO: 3024)
AAT-1279 19 nt Diana #2: 5'-CAUCACUAAGGUCUUCAGC-3' (SEQ ID NO: 3164)
AAT-1279 19 nt Diana #3: 5'-GCAUCACUAAGGUCUUCAG-3' (SEQ ID NO: 3304)
AAT-1280 19 nt Diana #1: 5'-UCACUAAGGUCUUCAGCAA-3' (SEQ ID NO: 3025)
AAT-1280 19 nt Diana #2: 5'-AUCACUAAGGUCUUCAGCA-3' (SEQ ID NO: 3165)
AAT-1280 19 nt Diana #3: 5'-CAUCACUAAGGUCUUCAGC-3' (SEQ ID NO: 3305)
AAT-1281 19 nt Diana #1: 5'-CACUAAGGUCUUCAGCAAU-3' (SEQ ID NO: 3026)
AAT-1281 19 nt Diana #2: 5'-UCACUAAGGUCUUCAGCAA-3' (SEQ ID NO: 3166)
AAT-1281 19 nt Diana #3: 5'-AUCACUAAGGUCUUCAGCA-3' (SEQ ID NO: 3306)
AAT-1283 19 nt Diana #1: 5'-CUAAGGUCUUCAGCAAUGG-3' (SEQ ID NO: 3027)
AAT-1283 19 nt Diana #2: 5'-ACUAAGGUCUUCAGCAAUG-3' (SEQ ID NO: 3167)
AAT-1283 19 nt Diana #3: 5'-CACUAAGGUCUUCAGCAAU-3' (SEQ ID NO: 3307)
AAT-1284 19 nt Diana #1: 5'-UAAGGUCUUCAGCAAUGGG-3' (SEQ ID NO: 3028)
AAT-1284 19 nt Diana #2: 5'-CUAAGGUCUUCAGCAAUGG-3' (SEQ ID NO: 3168)
AAT-1284 19 nt Diana #3: 5'-ACUAAGGUCUUCAGCAAUG-3' (SEQ ID NO: 3308)
AAT-1337 19 nt Diana #1: 5'-UGAAGCUCUCCAAGGCCGU-3' (SEQ ID NO: 3029)
AAT-1337 19 nt Diana #2: 5'-CUGAAGCUCUCCAAGGCCG-3' (SEQ ID NO: 3169)
AAT-1337 19 nt Diana #3: 5'-CCUGAAGCUCUCCAAGGCC-3' (SEQ ID NO: 3309)
AAT-1338 19 nt Diana #1: 5'-GAAGCUCUCCAAGGCCGUG-3' (SEQ ID NO: 3030)
AAT-1338 19 nt Diana #2: 5'-UGAAGCUCUCCAAGGCCGU-3' (SEQ ID NO: 3170)
AAT-1338 19 nt Diana #3: 5'-CUGAAGCUCUCCAAGGCCG-3' (SEQ ID NO: 3310)
AAT-1339 19 nt Diana #1: 5'-AAGCUCUCCAAGGCCGUGC-3' (SEQ ID NO: 3031)
AAT-1339 19 nt Diana #2: 5'-GAAGCUCUCCAAGGCCGUG-3' (SEQ ID NO: 3171)
AAT-1339 19 nt Diana #3: 5'-UGAAGCUCUCCAAGGCCGU-3' (SEQ ID NO: 3311)
AAT-1442 19 nt Diana #1: 5'-CCGAGGUCAAGUUAACAA-3' (SEQ ID NO: 3032)
AAT-1442 19 nt Diana #2: 5'-CCCGAGGUCAAGUUAACA-3' (SEQ ID NO: 3172)
AAT-1442 19 nt Diana #3: 5'-CCCCGAGGUCAAGUUAAC-3' (SEQ ID NO: 3312)
AAT-1443 19 nt Diana #1: 5'-CGAGGUCAAGUUAACAAA-3' (SEQ ID NO: 3033)
AAT-1443 19 nt Diana #2: 5'-CCGAGGUCAAGUUAACAA-3' (SEQ ID NO: 3173)
AAT-1443 19 nt Diana #3: 5'-CCCGAGGUCAAGUUAACA-3' (SEQ ID NO: 3313)
AAT-1444 19 nt Diana #1: 5'-GAGGUCAAGUUAACAAAC-3' (SEQ ID NO: 3034)
AAT-1444 19 nt Diana #2: 5'-CGAGGUCAAGUUAACAAA-3' (SEQ ID NO: 3174)
AAT-1444 19 nt Diana #3: 5'-CCGAGGUCAAGUUAACAA-3' (SEQ ID NO: 3314)
AAT-1445 19 nt Diana #1: 5'-AGGUCAAGUUAACAAACC-3' (SEQ ID NO: 3035)

AAT-1445 19 nt Diana #2: 5'-GAGGUCAAGUUCAACAAAC-3' (SEQ ID NO: 3175)
AAT-1445 19 nt Diana #3: 5'-CGAGGUCAAGUUCAACAAA-3' (SEQ ID NO: 3315)
AAT-1446 19 nt Diana #1: 5'-GGUCAAGUUCAACAAACCC-3' (SEQ ID NO: 3036)
AAT-1446 19 nt Diana #2: 5'-AGGUCAAGUUCAACAAACC-3' (SEQ ID NO: 3176)
AAT-1446 19 nt Diana #3: 5'-GAGGUCAAGUUCAACAAAC-3' (SEQ ID NO: 3316)
AAT-1447 19 nt Diana #1: 5'-GUCAAGUUCAACAAACCCU-3' (SEQ ID NO: 3037)
AAT-1447 19 nt Diana #2: 5'-GGUCAAGUUCAACAAACCC-3' (SEQ ID NO: 3177)
AAT-1447 19 nt Diana #3: 5'-AGGUCAAGUUCAACAAACC-3' (SEQ ID NO: 3317)
AAT-1448 19 nt Diana #1: 5'-UCAAGUUCAACAAACCCUU-3' (SEQ ID NO: 3038)
AAT-1448 19 nt Diana #2: 5'-GUCAAGUUCAACAAACCCU-3' (SEQ ID NO: 3178)
AAT-1448 19 nt Diana #3: 5'-GGUCAAGUUCAACAAACCC-3' (SEQ ID NO: 3318)
AAT-1449 19 nt Diana #1: 5'-CAAGUUCAACAAACCCUUU-3' (SEQ ID NO: 3039)
AAT-1449 19 nt Diana #2: 5'-UCAAGUUCAACAAACCCUU-3' (SEQ ID NO: 3179)
AAT-1449 19 nt Diana #3: 5'-GUCAAGUUCAACAAACCCU-3' (SEQ ID NO: 3319)
AAT-1450 19 nt Diana #1: 5'-AAGUUCAACAAACCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 3040)
AAT-1450 19 nt Diana #2: 5'-CAAGUUCAACAAACCCUUU-3' (SEQ ID NO: 3180)
AAT-1450 19 nt Diana #3: 5'-UCAAGUUCAACAAACCCUU-3' (SEQ ID NO: 3320)
AAT-1451 19 nt Diana #1: 5'-AGUUCAACAAACCCUUUGU-3' (SEQ ID NO: 3041)
AAT-1451 19 nt Diana #2: 5'-AAGUUCAACAAACCCUUUG-3' (SEQ ID NO: 3181)
AAT-1451 19 nt Diana #3: 5'-CAAGUUCAACAAACCCUUU-3' (SEQ ID NO: 3321)

Tabla 17: Otros agentes de ARNicD anti- α -1 antitripsina humanos (asimétricos)

5'-CCCCAGGGAGAUGCUGCCCAGAAga-3' (SEQ ID NO: 3358)
3'-UAGGGGUCCCUCUACGACGGGUCUUCU-5' (SEQ ID NO: 3373)
AAT-364 Diana: 5'-ATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAGAAGA-3' (SEQ ID NO: 3388)
5'-GCCUUUGCAAUGCUCUCCUGGGga-3' (SEQ ID NO: 3359)
3'-GUCGGAAACGUUACGAGAGGGACCCCU-5' (SEQ ID NO: 3374)
AAT-535 Diana: 5'-CAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGA-3' (SEQ ID NO: 3389)
5'-GCAAUGCUCUCCUGGGGACCAAgg-3' (SEQ ID NO: 3360)
3'-AACGUUACGAGAGGGACCCUGGUUCC-5' (SEQ ID NO: 3375)
AAT-541 Diana: 5'-TTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGG-3' (SEQ ID NO: 3390)
5'-GGGGACCAAGGCUGACACUCACGat-3' (SEQ ID NO: 3361)
3'-GACCCUGGUUCCGACUGUGAGUGCUA-5' (SEQ ID NO: 3376)
AAT-555 Diana: 5'-CTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGAT-3' (SEQ ID NO: 3391)
5'-UCCUGGAGGGCCUGAAUUUCAACct-3' (SEQ ID NO: 3362)
3'-UUAGGACCUCCCGGACUUAAGUUGGA-5' (SEQ ID NO: 3377)
AAT-584 Diana: 5'-AATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCT-3' (SEQ ID NO: 3392)
5'-CAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCac-3' (SEQ ID NO: 3363)
3'-CGGUCUGUCGGUCGAGGUCGACUGGUG-5' (SEQ ID NO: 3378)

AAT-674 Diana: 5'-GCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC-3' (SEQ ID NO: 3393)
 5'-AUCUUCUUUAAAGGCAAUUGGGAga-3' (SEQ ID NO: 3364)
 3'-UGUAGAAGAAAUUCCGUUUACCCUCU-5' (SEQ ID NO: 3379)
 AAT-919 Diana: 5'-ACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGA-3' (SEQ ID NO: 3394)
 5'-UUAAGGCAAUUGGAGAGACCCtt-3' (SEQ ID NO: 3365)
 3'-GAAUUUCCGUUUACCCUCUCUGGGAA-5' (SEQ ID NO: 3380)
 AAT-926 Diana: 5'-CTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTT-3' (SEQ ID NO: 3395)
 5'-UAAAGGCAAUUGGAGAGACCCUtt-3' (SEQ ID NO: 3366)
 3'-AAAUUCCGUUUACCCUCUCUGGGAAA-5' (SEQ ID NO: 3381)
 AAT-927 Diana: 5'-TTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTT-3' (SEQ ID NO: 3396)
 5'-AGAAGCUGUCCAGCUGGGUGCUGct-3' (SEQ ID NO: 3367)
 3'-AUUCUUCGACAGGUCGACCCACGACGA-5' (SEQ ID NO: 3382)
 AAT-1055 Diana: 5'-TAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCT-3' (SEQ ID NO: 3397)
 5'-AUGCCACCGCCAUCUUCUCCUGcc-3' (SEQ ID NO: 3368)
 3'-GUUACGGUGGCGGUAGAAGAAGGACGG-5' (SEQ ID NO: 3383)
 AAT-1097 Diana: 5'-CAATGCCACCGCCATCTTCTCCTGCC-3' (SEQ ID NO: 3398)
 5'-GCCACCGCCAUCUUCUCCUGCctg-3' (SEQ ID NO: 3369)
 3'-UACGGUGGCGGUAGAAGAAGGACGGAC-5' (SEQ ID NO: 3384)
 AAT-1099 Diana: 5'-ATGCCACCGCCATCTTCTCCTGCCTG-3' (SEQ ID NO: 3399)
 5'-AGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCaa-3' (SEQ ID NO: 3370)
 3'-UCUCCUCCGUGGGGACUUCGAGAGGUU-5' (SEQ ID NO: 3385)
 AAT-1325 Diana: 5'-AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAA-3' (SEQ ID NO: 3400)
 5'-AAGGCCGUGCAUAAGGCUGUGCUga-3' (SEQ ID NO: 3371)
 3'-GGUCCGGCACGUUUCCGACACGACU-5' (SEQ ID NO: 3386)
 AAT-1348 Diana: 5'-CCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGA-3' (SEQ ID NO: 3401)
 5'-CCGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCat-3' (SEQ ID NO: 3372)
 3'-CCGGCACGUUUCCGACACGACUGGUA-5' (SEQ ID NO: 3387)
 AAT-1352 Diana: 5'-GGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCAT-3' (SEQ ID NO: 3402)

Tabla 18: Otros ARN^{ic}D anti- α -1 antitripsina humanos, Dúplex no modificados (asimétricos)

5'-CCCCAGGGAGAUGCUGCCCAGAAGA-3' (SEQ ID NO: 3403)
 3'-UAGGGGUCCCUCUACGACGGGUCUUCU-5' (SEQ ID NO: 3373)
 AAT-364 Diana: 5'-ATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAAGAAGA-3' (SEQ ID NO: 3388)
 5'-GCCUUUGCAAUGCUCUCCUGGGGA-3' (SEQ ID NO: 3404)
 3'-GUCGGAAACGUUACGAGAGGGACCCCU-5' (SEQ ID NO: 3374)
 AAT-535 Diana: 5'-CAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGA-3' (SEQ ID NO: 3389)

ES 2 905 257 T3

5'-GCAAUGCUCUCCUGGGGACCAAGG-3' (SEQ ID NO: 3405)
3'-AACGUUACGAGAGGGACCCUGGUUCC-5' (SEQ ID NO: 3375)
AAT-541 Diana: 5'-TTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGG-3' (SEQ ID NO: 3390)

5'-GGGGACCAAGGCUGACACUCACGAU-3' (SEQ ID NO: 3406)
3'-GACCCUGGUUCCGACUGUGAGUGCUA-5' (SEQ ID NO: 3376)
AAT-555 Diana: 5'-CTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGAT-3' (SEQ ID NO: 3391)

5'-UCCUGGAGGGCCUGAAUUUCAACCU-3' (SEQ ID NO: 3407)
3'-UUAGGACCUCCCGACUUAAAGUUGGA-5' (SEQ ID NO: 3377)
AAT-584 Diana: 5'-AATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCT-3' (SEQ ID NO: 3392)

5'-CAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCAC-3' (SEQ ID NO: 3408)
3'-CGGUCUGUCGGUCGAGGUCGACUGGUG-5' (SEQ ID NO: 3378)
AAT-674 Diana: 5'-GCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC-3' (SEQ ID NO: 3393)

5'-AUCUUCUUUAAAAGGCAAUUGGGAGA-3' (SEQ ID NO: 3409)
3'-UGUAGAAGAAAUUUCCGUUUACCCUCU-5' (SEQ ID NO: 3379)
AAT-919 Diana: 5'-ACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGA-3' (SEQ ID NO: 3394)

5'-UUAAAGGCAAUUGGGAGAGACCCUU-3' (SEQ ID NO: 3410)
3'-GAAUUUCCGUUUACCCUCUCUGGGAA-5' (SEQ ID NO: 3380)
AAT-926 Diana: 5'-CTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTT-3' (SEQ ID NO: 3395)

5'-UAAAGGCAAUUGGGAGAGACCCUUU-3' (SEQ ID NO: 3411)
3'-AAUUUCCGUUUACCCUCUCUGGGAAA-5' (SEQ ID NO: 3381)
AAT-927 Diana: 5'-TTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTT-3' (SEQ ID NO: 3396)

5'-AGAAGCUGUCCAGCUGGGUGCUGCU-3' (SEQ ID NO: 3412)
3'-AUUCUUCGACAGGUCGACCCACGACGA-5' (SEQ ID NO: 3382)
AAT-1055 Diana: 5'-TAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCT-3' (SEQ ID NO: 3397)

5'-AUGCCACCGCCAUCUUCUCCUGCC-3' (SEQ ID NO: 3413)
3'-GUUACGGUGGCGGUAGAAGAAGGACGG-5' (SEQ ID NO: 3383)
AAT-1097 Diana: 5'-CAATGCCACCGCCATCTTCTCCTGCC-3' (SEQ ID NO: 3398)

5'-GCCACCGCCAUCUUCUCCUGCCUG-3' (SEQ ID NO: 3414)
3'-UACGGUGGCGGUAGAAGAAGGACGGAC-5' (SEQ ID NO: 3384)
AAT-1099 Diana: 5'-ATGCCACCGCCATCTTCTCCTGCCTG-3' (SEQ ID NO: 3399)

5'-AGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCAA-3' (SEQ ID NO: 3415)

3'-UCUCCUCCGUGGGGACUUCGAGAGGUU-5' (SEQ ID NO: 3385)
AAT-1325 Diana: 5'-AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCCAA-3' (SEQ ID NO: 3400)

5'-AAGGCCGUGCAUAAGGCUGUGCUGA-3' (SEQ ID NO: 3416)
3'-GGUCCCGGCACGUUUCCGACACGACU-5' (SEQ ID NO: 3386)
AAT-1348 Diana: 5'-CCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGA-3' (SEQ ID NO: 3401)

5'-CCGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAU-3' (SEQ ID NO: 3417)
3'-CCGGCACGUUUCCGACACGACUGGUA-5' (SEQ ID NO: 3387)
AAT-1352 Diana: 5'-GGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCAT-3' (SEQ ID NO: 3402)

Tabla 19: Otras Secuencias diana de ARNicD (21 mer) en ARNm de α -1 antitripsina

AAT-364 21 nt Diana: 5'-AUCCCCAGGGAGAUGCUGCCC-3' (SEQ ID NO: 3418)
AAT-535 21 nt Diana: 5'-CAGCCUUUGCAAUGCUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 3419)
AAT-541 21 nt Diana: 5'-UUGCAAUGCUCUCCCUGGGGA-3' (SEQ ID NO: 3420)
AAT-555 21 nt Diana: 5'-CUGGGGACCAAGGCUGACACU-3' (SEQ ID NO: 3421)
AAT-584 21 nt Diana: 5'-AAUCCUGGAGGGCCUGAAUUU-3' (SEQ ID NO: 3422)
AAT-674 21 nt Diana: 5'-GCCAGACAGCCAGCUCCAGCU-3' (SEQ ID NO: 3423)
AAT-919 21 nt Diana: 5'-ACAUCUUCUUUAAAGGCAAU-3' (SEQ ID NO: 3424)
AAT-926 21 nt Diana: 5'-CUUUAAAGGCAAAUGGGAGAG-3' (SEQ ID NO: 3425)
AAT-927 21 nt Diana: 5'-UUUAAAGGCAAAUGGGAGAGA-3' (SEQ ID NO: 3426)
AAT-1055 21 nt Diana: 5'-UAAGAAGCUGUCCAGCUGGGU-3' (SEQ ID NO: 3427)
AAT-1097 21 nt Diana: 5'-CAAUGCCACCGCAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 3428)
AAT-1099 21 nt Diana: 5'-AUGCCACCGCAUCUUCUCC-3' (SEQ ID NO: 3429)
AAT-1325 21 nt Diana: 5'-AGAGGAGGCACCCUGAAGCU-3' (SEQ ID NO: 3430)
AAT-1348 21 nt Diana: 5'-CCAAGGCCGUGCAUAAGGCUG-3' (SEQ ID NO: 3431)
AAT-1352 21 nt Diana: 5'-GGCCGUGCAUAAGGCUGUGCU-3' (SEQ ID NO: 3432)

Tabla 20: Otros ARNicD "romos/romos" anti- α -1 antitripsina humanos

5'-AUCCCCAGGGAGAUGCUGCCCAGAAGA-3' (SEQ ID NO: 3433)
3'-UAGGGGUCCCUCUACGACGGGUCUUCU-5' (SEQ ID NO: 3373)
AAT-364 Diana: 5'-ATCCCCAGGGAGATGCTGCCCAAGA-3' (SEQ ID NO: 3388)

5'-CAGCCUUUGCAAUGCUCUCCCUGGGGA-3' (SEQ ID NO: 3434)
3'-GUCGGAAACGUUACGAGAGGGACCCCU-5' (SEQ ID NO: 3374)
AAT-535 Diana: 5'-CAGCCTTTGCAATGCTCTCCCTGGGGA-3' (SEQ ID NO: 3389)

5'-UUGCAAUGCUCUCCCUGGGGACCAAGG-3' (SEQ ID NO: 3435)
3'-AACGUUACGAGAGGGACCCUGGUUCC-5' (SEQ ID NO: 3375)
AAT-541 Diana: 5'-TTGCAATGCTCTCCCTGGGGACCAAGG-3' (SEQ ID NO: 3390)

5'-CUGGGGACCAAGGCUGACACUCACGAU-3' (SEQ ID NO: 3436)
 3'-GACCCCUUGGUCCGACUGUGAGUGCUA-5' (SEQ ID NO: 3376)
 AAT-555 Diana: 5'-CTGGGGACCAAGGCTGACACTCACGAT-3' (SEQ ID NO: 3391)

5'-AAUCCUGGAGGGGCCUGAAUUUCAACCU-3' (SEQ ID NO: 3437)
 3'-UUAGGACCUCCCGGACUUAAGUUGGA-5' (SEQ ID NO: 3377)
 AAT-584 Diana: 5'-AATCCTGGAGGGCCTGAATTTCAACCT-3' (SEQ ID NO: 3392)

5'-GCCAGACAGCCAGCUCCAGCUGACCAC-3' (SEQ ID NO: 3438)
 3'-CGGUCUGUCGGUCGAGGUCGACUGGUG-5' (SEQ ID NO: 3378)
 AAT-674 Diana: 5'-GCCAGACAGCCAGCTCCAGCTGACCAC-3' (SEQ ID NO: 3393)

5'-ACAUCUUCUUUAAAGGCAAUUGGGAGA-3' (SEQ ID NO: 3439)
 3'-UGUAGAAGAAAUUCCGUUUACCCUCU-5' (SEQ ID NO: 3379)
 AAT-919 Diana: 5'-ACATCTTCTTTAAAGGCAAATGGGAGA-3' (SEQ ID NO: 3394)

5'-CUUUAAGGCAAUUGGGAGAGACCCUU-3' (SEQ ID NO: 3440)
 3'-GAAAUUCCGUUUACCCUCUCUGGGAA-5' (SEQ ID NO: 3380)
 AAT-926 Diana: 5'-CTTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTT-3' (SEQ ID NO: 3395)

5'-UUUAAAGGCAAUUGGGAGAGACCCUUU-3' (SEQ ID NO: 3441)
 3'-AAAUUCCGUUUACCCUCUCUGGGAAA-5' (SEQ ID NO: 3381)
 AAT-927 Diana: 5'-TTTAAAGGCAAATGGGAGAGACCCTTT-3' (SEQ ID NO: 3396)

5'-UAAGAAGCUGUCCAGCUGGGUGCUGCU-3' (SEQ ID NO: 3442)
 3'-AUUCUUCGACAGGUCGACCCACGACGA-5' (SEQ ID NO: 3382)
 AAT-1055 Diana: 5'-TAAGAAGCTGTCCAGCTGGGTGCTGCT-3' (SEQ ID NO: 3397)

5'-CAAUGCCACCGCCAUCUUCUCCUGCC-3' (SEQ ID NO: 3443)
 3'-GUUACGGUGGCGGUAGAAGAAGGACGG-5' (SEQ ID NO: 3383)
 AAT-1097 Diana: 5'-CAATGCCACCGCCATCTTCTCCTGCC-3' (SEQ ID NO: 3398)

5'-AUGCCACCGCCAUCUUCUCCUGCCUG-3' (SEQ ID NO: 3444)
 3'-UACGGUGGCGGUAGAAGAAGGACGGAC-5' (SEQ ID NO: 3384)
 AAT-1099 Diana: 5'-ATGCCACCGCCATCTTCTCCTGCCTG-3' (SEQ ID NO: 3399)

5'-AGAGGAGGCACCCUGAAGCUCUCCAA-3' (SEQ ID NO: 3445)
 3'-UCUCCUCCGUGGGGACUUCGAGAGGUU-5' (SEQ ID NO: 3385)
 AAT-1325 Diana: 5'-AGAGGAGGCACCCCTGAAGCTCTCAA-3' (SEQ ID NO: 3400)

5'-CCAAGGCCGUGCAUAAGGCUGUGCUGA-3' (SEQ ID NO: 3446)

3'-GGUCCGGCACGUAUCCGACACGACU-5' (SEQ ID NO: 3386)
AAT-1348 Diana: 5'-CCAAGGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGA-3' (SEQ ID NO: 3401)

5'-GGCCGUGCAUAAGGCUGUGCUGACCAU-3' (SEQ ID NO: 3447)
3'-CCGGCACGUAUCCGACACGACUGGUA-5' (SEQ ID NO: 3387)
AAT-1352 Diana: 5'-GGCCGTGCATAAGGCTGTGCTGACCAT-3' (SEQ ID NO: 3402)

Tabla 21: Otras secuencias diana de 19 nucleótidos componentes del ARNicD en ARNm de α -1 antitripsina

AAT-364 19 nt Diana #1: 5'-CCCCAGGGAGAUGCUGCCC-3' (SEQ ID NO: 3448)
AAT-364 19 nt Diana #2: 5'-UCCCCAGGGAGAUGCUGCC-3' (SEQ ID NO: 3463)
AAT-364 19 nt Diana #3: 5'-AUCCCCAGGGAGAUGCUGC-3' (SEQ ID NO: 3478)
AAT-535 19 nt Diana #1: 5'-GCCUUUGCAAUGCUCUCCC-3' (SEQ ID NO: 3449)
AAT-535 19 nt Diana #2: 5'-AGCCUUUGCAAUGCUCUCC-3' (SEQ ID NO: 3464)
AAT-535 19 nt Diana #3: 5'-CAGCCUUUGCAAUGCUCUC-3' (SEQ ID NO: 3479)
AAT-541 19 nt Diana #1: 5'-GCAAUGCUCUCCCUGGGGA-3' (SEQ ID NO: 3450)
AAT-541 19 nt Diana #2: 5'-UGCAAUGCUCUCCCUGGGG-3' (SEQ ID NO: 3465)
AAT-541 19 nt Diana #3: 5'-UUGCAAUGCUCUCCCUGGG-3' (SEQ ID NO: 3480)
AAT-555 19 nt Diana #1: 5'-GGGGACCAAGGCUGACACU-3' (SEQ ID NO: 3451)
AAT-555 19 nt Diana #2: 5'-UGGGGACCAAGGCUGACAC-3' (SEQ ID NO: 3466)
AAT-555 19 nt Diana #3: 5'-CUGGGGACCAAGGCUGACA-3' (SEQ ID NO: 3481)
AAT-584 19 nt Diana #1: 5'-UCCUGGAGGGCCUGAAUUU-3' (SEQ ID NO: 3452)
AAT-584 19 nt Diana #2: 5'-AUCCUGGAGGGCCUGAAUU-3' (SEQ ID NO: 3467)
AAT-584 19 nt Diana #3: 5'-AAUCCUGGAGGGCCUGAAU-3' (SEQ ID NO: 3482)
AAT-674 19 nt Diana #1: 5'-CAGACAGCCAGCUCCAGCU-3' (SEQ ID NO: 3453)
AAT-674 19 nt Diana #2: 5'-CCAGACAGCCAGCUCCAGC-3' (SEQ ID NO: 3468)
AAT-674 19 nt Diana #3: 5'-GCCAGACAGCCAGCUCCAG-3' (SEQ ID NO: 3483)
AAT-919 19 nt Diana #1: 5'-AUCUUCUUUAAAAGGCAAU-3' (SEQ ID NO: 3454)
AAT-919 19 nt Diana #2: 5'-CAUCUUCUUUAAAAGGCAAA-3' (SEQ ID NO: 3469)
AAT-919 19 nt Diana #3: 5'-ACAUCUUCUUUAAAAGGCAA-3' (SEQ ID NO: 3484)
AAT-926 19 nt Diana #1: 5'-UUAAAAGGCAAAUGGGAGAG-3' (SEQ ID NO: 3455)
AAT-926 19 nt Diana #2: 5'-UUUAAAAGGCAAAUGGGAGA-3' (SEQ ID NO: 3470)
AAT-926 19 nt Diana #3: 5'-CUUUAAAAGGCAAAUGGGAG-3' (SEQ ID NO: 3485)
AAT-927 19 nt Diana #1: 5'-UAAAGGCAAAUGGGAGAGA-3' (SEQ ID NO: 3456)
AAT-927 19 nt Diana #2: 5'-UUAAAAGGCAAAUGGGAGAG-3' (SEQ ID NO: 3471)
AAT-927 19 nt Diana #3: 5'-UUUAAAAGGCAAAUGGGAGA-3' (SEQ ID NO: 3486)
AAT-1055 19 nt Diana #1: 5'-AGAAGCUGUCCAGCUGGGU-3' (SEQ ID NO: 3457)
AAT-1055 19 nt Diana #2: 5'-AAGAAGCUGUCCAGCUGGG-3' (SEQ ID NO: 3472)
AAT-1055 19 nt Diana #3: 5'-UAAGAAGCUGUCCAGCUGG-3' (SEQ ID NO: 3487)
AAT-1097 19 nt Diana #1: 5'-AUGCCACCGCCAUCUUCUU-3' (SEQ ID NO: 3458)
AAT-1097 19 nt Diana #2: 5'-AAUGCCACCGCCAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 3473)
AAT-1097 19 nt Diana #3: 5'-CAAUGCCACCGCCAUCUUC-3' (SEQ ID NO: 3488)

AAT-1099 19 nt Diana #1: 5'-GCCACCGCCAUCUUCUCC-3' (SEQ ID NO: 3459)
 AAT-1099 19 nt Diana #2: 5'-UGCCACCGCCAUCUUCUCC-3' (SEQ ID NO: 3474)
 AAT-1099 19 nt Diana #3: 5'-AUGCCACCGCCAUCUUCU-3' (SEQ ID NO: 3489)
 AAT-1325 19 nt Diana #1: 5'-AGGAGGCACCCUGAAGCU-3' (SEQ ID NO: 3460)
 AAT-1325 19 nt Diana #2: 5'-GAGGAGGCACCCUGAAGC-3' (SEQ ID NO: 3475)
 AAT-1325 19 nt Diana #3: 5'-AGAGGAGGCACCCUGAAG-3' (SEQ ID NO: 3490)
 AAT-1348 19 nt Diana #1: 5'-AAGGCCGUGCAUAAGGCUG-3' (SEQ ID NO: 3461)
 AAT-1348 19 nt Diana #2: 5'-CAAGGCCGUGCAUAAGGCUG-3' (SEQ ID NO: 3476)
 AAT-1348 19 nt Diana #3: 5'-CCAAGGCCGUGCAUAAGGC-3' (SEQ ID NO: 3491)
 AAT-1352 19 nt Diana #1: 5'-CCGUGCAUAAGGCUGUGCU-3' (SEQ ID NO: 3462)
 AAT-1352 19 nt Diana #2: 5'-GCCGUGCAUAAGGCUGUGC-3' (SEQ ID NO: 3477)
 AAT-1352 19 nt Diana #3: 5'-GGCCGUGCAUAAGGCUGUG-3' (SEQ ID NO: 3492)

- En las Tablas 2, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 17, 18 y 20 anteriores, los residuos subrayados indican residuos de 2'-O-metilo, las MAYÚSCULAS indican ribonucleótidos y las minúsculas indican desoxirribonucleótidos. Los agentes de ARNicD de las Tablas 2-3, 7-8, 12-13 y 17-18 anteriores son agentes de 25/27 mer que poseen un extremo romo. Las estructuras y/o patrones de modificación de los agentes de las Tablas 2-3, 7-8, 12-13 y 17-18 anteriores pueden adaptarse fácilmente a las estructuras de secuencia genéricas anteriores, por ejemplo, la saliente 3' de la segunda cadena puede ser extendida o contraída, la 2'-O-metilación de la segunda cadena se puede expandir hacia el extremo terminal 5' de la segunda cadena, opcionalmente en sitios alternos, etc. Tales modificaciones adicionales son opcionales, ya que los ARNicD de 25/27 mer con tales modificaciones también se pueden diseñar fácilmente a partir de los agentes de ARNicD anteriores y también se espera que sean inhibidores funcionales de la expresión de α -1 antitripsina. De manera similar, las estructuras de ARNicD "romas/romas" de 27 mer y/o los patrones de modificación de los agentes de las Tablas 5, 10, 15 y 20 anteriores también se pueden adaptar fácilmente a las estructuras de secuencia genéricas anteriores, por ejemplo, para la aplicación de patrones de modificación de la cadena antisentido a tales estructuras y/o adaptación de tales secuencias a las estructuras genéricas anteriores.
- En ciertas realizaciones, los ARNicD de 27 mer que poseen longitudes de cadena independientes, cada uno de 27 nucleótidos, se diseñan y sintetizan para dirigirse a los mismos sitios dentro del transcrito de α -1 antitripsina como las estructuras asimétricas "25/27" que se muestran en las Tablas 2-3, 7-8, 12-13 y 17-18 del presente documento. Los ejemplos de ARNicD "27/27" se diseñan opcionalmente con una estructura "roma/roma" como se muestra para los ARNicD de las Tablas 5, 10, 15 y 20 anteriores.
- En determinadas realizaciones, los agentes de ARNbc de la invención requieren, por ejemplo, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24, al menos 25 o al menos 26 residuos de la primera cadena para ser complementarios a los residuos correspondientes de la segunda cadena. En determinadas realizaciones relacionadas, estos residuos de la primera cadena complementarios a los residuos correspondientes de la segunda cadena son residuos opcionalmente consecutivos.
- En ciertas realizaciones de ARNicDmm ("con errores de emparejamiento de ARNicD") de la presente invención, los pares de bases con errores de emparejamiento están ubicados dentro de una "región tolerante a errores de emparejamiento" que se define en el presente documento con respecto a la ubicación del sitio de corte de Ago2 proyectado del ácido nucleico diana correspondiente. La región tolerante a errores de emparejamiento se encuentra "secuencia arriba" del sitio de corte de Ago2 proyectado de la cadena diana. "Secuencia arriba" en este contexto se entenderá como la porción más 5' del dúplex de ARNicDmm, en el que 5' se refiere a la orientación de la cadena sentido del dúplex de ARNicD. Por lo tanto, la región tolerante a errores de emparejamiento está secuencia arriba de la base en la cadena sentido (pasajera) que corresponde al sitio de corte de Ago2 proyectado del ácido nucleico diana (véase la Figura 1); alternatively, cuando se hace referencia a la cadena antisentido (guía) del ARNicDmm, la región tolerante a errores de emparejamiento también se puede describir como posicionada secuencia abajo de la base que es complementaria al sitio de corte de Ago2 proyectado del ácido nucleico diana, es decir, la porción más 3' de la cadena antisentido del ARNicDmm (en el que la posición 1 de la cadena antisentido es el nucleótido del extremo terminal 5' de la cadena antisentido, véase la Figura 1).
- En una realización, por ejemplo, con la numeración como se muestra en la Figura 1, la región tolerante a errores de emparejamiento se coloca entre e incluye los pares de bases 3-9, cuando se numera a partir del nucleótido que comienza en el extremo terminal 5' de la cadena sentido del dúplex. Por lo tanto, un ARNicDmm de la invención posee un solo par de bases con errores de emparejamiento en cualquiera de las posiciones 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de la cadena sentido de un ARNicD extendido a la derecha (en el que la posición 1 es el nucleótido del extremo terminal 5' de la cadena sentido y la posición 9 es el residuo de nucleótido de la cadena sentido que está inmediatamente 5' del sitio

de corte de Ago2 proyectado de la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana correspondiente a la secuencia de la cadena sentido). En determinadas realizaciones, para un ARNicDmm que posee un par de nucleótidos de pares de bases con errores de emparejamiento en cualquiera de las posiciones 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de la cadena sentido, el correspondiente par de nucleótidos de bases con errores de emparejamiento de la cadena antisentido no solo forma un par de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de la cadena sentido de ARNicDmm, sino que también forma un par de bases con errores de emparejamiento con una secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana de ARNicDmm (por lo tanto, la complementariedad entre la secuencia de la cadena antisentido y la secuencia de la cadena sentido se interrumpe en el par de bases con errores de emparejamiento dentro del ARNicDmm, y la complementariedad se interrumpe de forma similar entre la secuencia de cadena antisentido del ARNicDmm y la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana). En realizaciones alternativas, el nucleótido del par de bases con errores de emparejamiento de la cadena antisentido de un ARNicDmm solo forma un par de bases con errores de emparejamiento con un nucleótido correspondiente de la secuencia de la cadena sentido del ARNicDmm, pero pares de bases con su correspondiente nucleótido de secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana (por tanto, la complementariedad entre la secuencia de la cadena antisentido y la secuencia de la cadena sentido se interrumpe en el par de bases con errores de emparejamiento dentro del ARNicDmm, aunque se mantiene la complementariedad entre la secuencia de la cadena antisentido del ARNicDmm y la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana).

Un ARNicDmm de la invención que posee un solo par de bases con errores de emparejamiento dentro de la región tolerante a errores de emparejamiento (región a errores de emparejamiento) como se describió anteriormente (por ejemplo, un ARNicDmm que alberga un residuo de nucleótido no emparejado en cualquiera de las posiciones 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de la cadena sentido) puede incluir además uno, dos o incluso tres pares de bases con errores de emparejamiento adicionales. En realizaciones preferidas, estos uno, dos o tres pares de bases no emparejadas adicionales del ARNicDmm ocurren en las posiciones 3, 4, 5, 6, 7, 8 y/o 9 de la cadena sentido (y en los residuos correspondientes de la cadena antisentido). En una realización en la que está presente un par de bases con errores de emparejamiento adicionales dentro de un ARNicDmm, pueden ocurrir los dos pares de bases con errores de emparejamiento de la cadena sentido, por ejemplo, en los nucleótidos tanto de la posición 4 como de la posición 6 de la cadena sentido (ocurriendo también errores de emparejamiento en los residuos de nucleótidos correspondientes de la cadena antisentido).

En los agentes de ARNicDmm que poseen dos pares de bases con errores de emparejamiento, los malos emparejamientos pueden ocurrir consecutivamente (por ejemplo, en posiciones consecutivas a lo largo de la secuencia de nucleótidos de la cadena sentido). Alternativamente, los nucleótidos de la cadena sentido que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de la cadena antisentido pueden estar intercalados por nucleótidos que se emparejan con la secuencia de la cadena antisentido (por ejemplo, para un ARNicDmm que posee nucleótidos con errores de emparejamiento en las posiciones 3 y 6, pero no en las posiciones 4 y 5, los residuos con errores de emparejamiento de las posiciones 3 y 6 de la cadena sentido tienen intercalados dos nucleótidos que forman pares de bases emparejadas con los residuos correspondientes de la cadena antisentido). Por ejemplo, dos residuos de la cadena sentido (ubicados dentro de la región tolerante a errores de emparejamiento de la cadena sentido) que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de cadena antisentido correspondiente pueden ocurrir con cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco pares de bases emparejadas ubicado entre estos pares de bases con errores de emparejamiento.

Para ciertos agentes de ARNicDmm que poseen tres pares de bases con errores de emparejamiento, los errores de emparejamiento pueden ocurrir consecutivamente (por ejemplo, en un triplete a lo largo de la secuencia de nucleótidos de la cadena sentido). Alternativamente, los nucleótidos de la cadena sentido que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de la cadena antisentido se pueden intercalar con nucleótidos que forman pares de bases emparejadas con la secuencia de la cadena antisentido (por ejemplo, para un ARNicDmm que posee nucleótidos con errores de emparejamiento en las posiciones 3, 4 y 8, pero no en las posiciones 5, 6 y 7, los residuos con errores de emparejamiento de las posiciones 3 y 4 de la cadena sentido son adyacentes entre sí, mientras que los residuos con errores de emparejamiento de las posiciones 4 y 8 de la cadena sentido están intercalados por tres nucleótidos que forman pares de bases emparejadas con los residuos correspondientes de la cadena antisentido). Por ejemplo, tres residuos de la cadena sentido (ubicados dentro de la región tolerante a errores de emparejamiento de la cadena sentido) que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de cadena antisentido correspondiente pueden ocurrir con cero, uno, dos, tres o cuatro pares de bases emparejadas ubicados entre dos de estos pares de bases con errores de emparejamiento.

Para ciertos agentes de ARNicDmm que poseen cuatro pares de bases con errores de emparejamiento, los errores de emparejamiento pueden ocurrir consecutivamente (por ejemplo, en un cuádruplete a lo largo de la secuencia de nucleótidos de la cadena sentido). Alternativamente, los nucleótidos de la cadena sentido que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de la cadena antisentido se pueden intercalar con nucleótidos que forman pares de bases emparejadas con la secuencia de la cadena antisentido (por ejemplo, para un ARNicDmm que posee nucleótidos con errores de emparejamiento en las posiciones 3, 5, 7 y 8, pero no en las posiciones 4 y 6, los residuos con errores de emparejamiento de las posiciones de la cadena sentido 7 y 8 son adyacentes entre sí, mientras que los residuos con errores de emparejamiento de las posiciones de la cadena sentido 3 y 5 están intercalados por un nucleótido que forma un par de bases emparejadas con el residuo correspondiente de la cadena antisentido; de manera similar, los residuos con errores de emparejamiento de las posiciones 5 y 7 de la cadena sentido también están intercalados por un nucleótido que forma un par de bases emparejadas con el residuo correspondiente de la

cadena antisentido). Por ejemplo, cuatro residuos de la cadena sentido (ubicados dentro de la región tolerante a errores de emparejamiento de la cadena sentido) que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de cadena antisentido correspondiente pueden ocurrir con cero, uno, dos o tres pares de bases emparejadas ubicadas entre dos de estos pares de bases con errores de emparejamiento.

5 En otra realización, por ejemplo, con la numeración también como se muestra en la Figura 1, un ARNicDmm de la invención comprende una región tolerante a errores de emparejamiento que posee un único nucleótido con pares de bases con errores de emparejamiento en cualquiera de las posiciones 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 de la cadena antisentido del ARNicD (en la que la posición 1 es el nucleótido del extremo terminal 5' de la cadena antisentido y la posición 17 es el residuo de nucleótido de la cadena antisentido que está inmediatamente 3' (secuencia abajo) en la

10 cadena antisentido del sitio de corte de Ago2 proyectado de la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana suficientemente complementaria a la secuencia de cadena antisentido). En determinadas realizaciones, para un ARNicDmm que posee un nucleótido con pares de bases con errores de emparejamiento en cualquiera de las posiciones 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 de la cadena antisentido con respecto a la cadena sentido del ARNicDmm, el nucleótido del par de bases con errores de emparejamiento de la cadena antisentido no solo forma un par de bases

15 con errores de emparejamiento con la secuencia de la cadena sentido de ARNicDmm, sino que también forma un par de bases con errores de emparejamiento con una secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana de ARNicDmm (por lo tanto, la complementariedad entre la secuencia de la cadena antisentido y la secuencia de la cadena sentido se interrumpe en el par de bases con errores de emparejamiento dentro del ARNicDmm, y la complementariedad se interrumpe de manera similar entre la secuencia de la cadena antisentido del ARNicDmm y la secuencia de ARN de

20 α -1 antitripsina diana). En realizaciones alternativas, el nucleótido del par de bases con errores de emparejamiento de la cadena antisentido de un ARNicDmm solo forma un par de bases con errores de emparejamiento con un nucleótido correspondiente de la secuencia de la cadena sentido del ARNicDmm, aún empareja sus bases con su correspondiente nucleótido de la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana (por tanto, la complementariedad entre la secuencia de la cadena antisentido y la secuencia de la cadena sentido se interrumpe en el par de bases con errores

25 de emparejamiento dentro del ARNicDmm, aunque se mantiene la complementariedad entre la secuencia de la cadena antisentido del ARNicDmm y la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana).

Un ARNicDmm de la invención que posee un solo par de bases mal emparejadas dentro de la región tolerante a errores de emparejamiento como se describió anteriormente (por ejemplo, un ARNicDmm que alberga un residuo de nucleótido mal emparejado en las posiciones 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 de la cadena antisentido) puede incluir además

30 uno, dos o incluso tres pares de bases con errores de emparejamiento adicionales. En realizaciones preferidas, estos uno, dos o tres pares de bases con errores de emparejamiento adicionales del ARNicDmm ocurren en la posición o posiciones 17, 18, 19, 20, 21, 22 y/o 23 de la cadena antisentido (y en los residuos correspondientes de la cadena sentido). En una realización en la que está presente un par de bases con errores de emparejamiento adicionales dentro de un ARNicDmm, pueden ocurrir los dos pares de bases con errores de emparejamiento de la cadena

35 antisentido, por ejemplo, en los nucleótidos tanto de la posición 18 como de la posición 20 de la cadena antisentido (ocurriendo también errores de emparejamiento en los residuos de nucleótidos correspondientes de la cadena sentido).

En los agentes de ARNicDmm que poseen dos pares de bases con errores de emparejamiento, los errores de emparejamiento pueden ocurrir consecutivamente (por ejemplo, en posiciones consecutivas a lo largo de la secuencia de nucleótidos de cadena antisentido). Alternativamente, los nucleótidos de la cadena antisentido que forman pares de bases errores de emparejamiento con la secuencia de la cadena sentido pueden ser intercalados por nucleótidos que se emparejan con la secuencia de la cadena sentido (por ejemplo, para un ARNicDmm que posee nucleótidos errores de emparejamiento en las posiciones 17 y 20, pero no en las posiciones 18 y 19, los residuos errores de emparejamiento de las posiciones 17 y 20 de la cadena antisentido tienen intercalados dos nucleótidos que forman

40 pares de bases emparejadas con los residuos correspondientes de la cadena sentido). Por ejemplo, dos residuos de la cadena antisentido (ubicados dentro de la región tolerante a los errores de apareamiento de la cadena sentido) que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de la cadena sentido correspondiente pueden ocurrir con cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete pares de bases emparejadas ubicadas entre estos pares de bases con errores de emparejamiento.

50 Para ciertos agentes de ARNicDmm que poseen tres pares de bases con errores de emparejamiento, los errores de emparejamiento pueden ocurrir consecutivamente (por ejemplo, en un triplete a lo largo de la secuencia de nucleótidos de la cadena antisentido). Alternativamente, los nucleótidos de la cadena antisentido que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de la cadena sentido se pueden intercalar con nucleótidos que forman pares de bases emparejadas con la secuencia de la cadena sentido (por ejemplo, para un ARNicDmm que posee nucleótidos con errores de emparejamiento en las posiciones 17, 18 y 22, pero no en las posiciones 19, 20 y 21, los

55 residuos con errores de emparejamiento de las posiciones 17 y 18 de la cadena antisentido son adyacentes entre sí, mientras que los residuos con errores de emparejamiento de las posiciones 18 y 22 de la cadena antisentido están intercalados por tres nucleótidos que forman pares de bases emparejadas con los residuos correspondientes de la cadena sentido). Por ejemplo, tres residuos de la cadena antisentido (ubicados dentro de la región tolerante a errores de emparejamiento de la cadena antisentido) que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de la cadena sentido correspondiente pueden ocurrir con cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis pares de bases emparejadas ubicadas entre dos de estos pares de bases con errores de emparejamiento.

60

Para ciertos agentes de ARNicDmm que poseen cuatro pares de bases con errores de emparejamiento, los errores de emparejamiento pueden ocurrir consecutivamente (por ejemplo, en un cuadruplete a lo largo de la secuencia de nucleótidos de la cadena antisentido). Alternativamente, los nucleótidos de la cadena antisentido que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de la cadena sentido se pueden intercalar con nucleótidos que forman pares de bases emparejadas con la secuencia de la cadena sentido (por ejemplo, para un ARNicDmm que posee nucleótidos con errores de emparejamiento en las posiciones 18, 20, 22 y 23, pero no en las posiciones 19 y 21, los residuos con errores de emparejamiento de las posiciones 22 y 23 de la cadena antisentido son adyacentes entre sí, mientras que los residuos con errores de emparejamiento de las posiciones 18 y 20 de la cadena antisentido están intercalados por un nucleótido que forma un par de bases emparejadas con el residuo correspondiente de la cadena sentido; de manera similar, los residuos con errores de emparejamiento de las posiciones 20 y 22 de la cadena antisentido también están intercalados por un nucleótido que forma un par de bases emparejadas con el residuo correspondiente de la cadena sentido). Por ejemplo, cuatro residuos de la cadena antisentido (ubicados dentro de la región tolerante a los errores de emparejamiento de la cadena antisentido) que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de la cadena sentido correspondiente pueden ocurrir con cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco pares de bases emparejadas ubicadas entre dos de estos pares de bases con errores de emparejamiento.

Por razones de claridad, la ubicación o ubicaciones de los residuos de nucleótidos con errores de emparejamiento dentro de los agentes de ARNicDmm anteriores se enumeran con referencia al residuo del extremo terminal 5' de las cadenas sentido o antisentido del ARNicDmm. La numeración de las posiciones ubicadas dentro de la región tolerante a los errores de emparejamiento (región con errores de emparejamiento) de la cadena antisentido puede cambiar con variaciones en la proximidad del extremo terminal 5' de la cadena sentido o antisentido al sitio de escisión de Ago2 proyectado. Por lo tanto, la ubicación o ubicaciones de los sitios con errores de emparejamiento preferidos dentro de la cadena antisentido o de la cadena sentido también pueden identificarse como la proximidad permisible de tales errores de emparejamiento al sitio de corte de Ago2 proyectado. En consecuencia, en una realización preferida, la posición de un nucleótido con errores de emparejamiento de la cadena sentido de un ARNicDmm es el residuo de nucleótidos de la cadena sentido que se encuentra inmediatamente 5' (secuencia arriba) del sitio de escisión de Ago2 proyectado de la correspondiente secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana. En otras realizaciones preferidas, un nucleótido con error de emparejamiento de la cadena sentido de un ARNicDmm se coloca en el residuo de nucleótido de la cadena sentido que está ubicado dos nucleótidos 5' (secuencia arriba) del sitio de escisión de Ago2 proyectado, tres nucleótidos 5' (secuencia arriba) del sitio de escisión de Ago2 proyectado, cuatro nucleótidos 5' (secuencia arriba) del sitio de escisión de Ago2 proyectado, cinco nucleótidos 5' (secuencia arriba) del sitio de escisión de Ago2 proyectado, seis nucleótidos 5' (secuencia arriba) del sitio de escisión de Ago2 proyectado, siete nucleótidos 5' (secuencia arriba) del sitio de escisión de Ago2 proyectado, ocho nucleótidos 5' (secuencia arriba) del sitio de escisión de Ago2 proyectado, o nueve nucleótidos 5' (secuencia arriba) del sitio de escisión de Ago2 proyectado.

Los ejemplos de ARNicD de 25/27 mer (ARNicDmm) que contienen errores de emparejamiento incluyen las siguientes estructuras (dichas estructuras que contienen errores de emparejamiento también se pueden incorporar en otros ejemplos de estructuras de ARNic que se muestran en el presente documento).

5'-XX^MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3'-XXXX_MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

5'-XXX^MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3'-XXXX_MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

5'-XXXX^MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3'-XXXX_MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

5'-XXXXX^MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3'-XXXXXX_MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

5'-XXXXXX^MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3'-XXXXXXX_MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

5'-XXXXXXX^MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3'-XXXXXXX_MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

5'-XXXXXXX^MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

3'-XXXXXXX_MXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "D" = ADN y "M" = residuos de ácido nucleico (ARN, ADN o ácidos nucleicos no naturales o modificados) que no forman pares de bases (enlace de hidrógeno) con los residuos "M" correspondientes o de otra

forma cadena complementaria cuando las cadenas están hibridadas. Cualquiera de los residuos de tales agentes puede ser opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, posicionamiento alterno de monómeros de ARN de 2'-O-metilo que comienza desde el residuo del extremo terminal 3' de la (segunda) cadena inferior, como se muestra más arriba, también se pueden utilizar en los agentes de ARNicDmm anteriores. Para las estructuras con errores de emparejamiento anteriores, la cadena superior es la cadena sentido y la cadena inferior es la cadena antisentido.

En ciertas realizaciones, un ARNicD de la invención puede contener errores de emparejamiento que existen en referencia a la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana pero no necesariamente existen como pares de bases con errores de emparejamiento dentro de las dos cadenas del ARNicD; por lo tanto, un ARNicD puede poseer una complementariedad perfecta entre la primera y la segunda cadenas de un ARNicD, pero aún poseen residuos con errores de emparejamiento en referencia a un ARN de α -1 antitripsina diana (que, en ciertas realizaciones, puede ser ventajoso para promover la eficacia y/o potencia y/o duración del efecto). En ciertas realizaciones, cuando ocurren errores de emparejamiento entre la cadena antisentido y la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana, la posición de errores de emparejamiento se encuentra dentro de la cadena antisentido en una posición o posiciones que corresponden a una secuencia de la cadena sentido ubicada 5' del sitio de corte de Ago2 proyectado de la región diana, por ejemplo, residuo o residuos de cadena antisentido colocados dentro de la cadena antisentido de 3' del residuo antisentido que es complementario al sitio de corte de Ago2 proyectado de la secuencia diana.

Los ejemplos de ARNic de 25/27 mer que albergan un único residuo con errores de emparejamiento en referencia a las secuencias diana incluyen las siguientes estructuras.

Secuencia de ARN Diana 5' - . . . AXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX . . . -3'

Cadena Sentido de ARNicDmm : 5' -XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

Cadena Antisentido de ARNicDmm : 3' -XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

Secuencia de ARN Diana 5' - . . . XAXXXXXXXXXXXXXXXXXX . . . -3'

Cadena Sentido de ARNicDmm : 5' -XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

Cadena Antisentido de ARNicDmm : 3' -XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

Secuencia de ARN Diana 5' - . . . AXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX . . . -3'

Cadena Sentido de ARNicDmm : 5' -BXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

Cadena Antisentido de ARNicDmm : 3' -XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

Secuencia de ARN Diana 5' - . . . XAXXXXXXXXXXXXXXXXXX . . . -3'

Cadena Sentido de ARNicDmm : 5' -XBXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

Cadena Antisentido de ARNicDmm : 3' -XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

Secuencia de ARN Diana 5' - . . . XXAXXXXXXXXXXXXXXXXXX . . . -3'

Cadena Sentido de ARNicDmm : 5' -XXBXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

Cadena Antisentido de ARNicDmm : 3' -XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

Secuencia de ARN Diana 5' - . . . XXXAXXXXXXXXXXXXXXXXXX . . . -3'

Cadena Sentido de ARNicDmm : 5' -XXXBXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

Cadena Antisentido de ARNicDmm: 3' -XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

Secuencia de ARN Diana 5' - XXXXAXXXXXXXXXXXXX . . . -3'

Cadena Sentido de ARNicDmm: 5' -XXXXBXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

Cadena Antisentido de ARNicDmm: 3' -XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

Secuencia de ARN Diana 5' - XXXXAXXXXXXXXXXXXX . . . -3'

Cadena Sentido de ARNicDmm: 5' -XXXXBXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

Cadena Antisentido de ARNicDmm: 3' -XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

Secuencia de ARN Diana 5' - XXXXXXAXXXXXXXXXXXXX . . . -3'

Cadena Sentido de ARNicDmm: 5' -XXXXXXBXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

Cadena Antisentido de ARNicDmm: 3' -XXXXXXXXXXEXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

Secuencia de ARN Diana 5' - XXXXXXAXXXXXXXXXXXXX . . . -3'

Cadena Sentido de ARNicDmm: 5' -XXXXXXBXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

Cadena Antisentido de ARNicDmm: 3' -XXXXXXXXXXEXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

Secuencia de ARN Diana 5' - XXXXXXAXXXXXXXXXXXXX . . . -3'

Cadena Sentido de ARNicDmm: 5' -XXXXXXBXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDD-3'

Cadena Antisentido de ARNicDmm: 3' -XXXXXXXXXXEXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX-5'

en las que "X" = ARN, "D" = ADN y "E" = residuos de ácido nucleico (ARN, ADN o ácidos nucleicos no naturales o modificados) que no forman pares de bases (enlace de hidrógeno) con los residuos de ARN "A" correspondientes de por lo demás, cadena complementaria (diana) cuando las cadenas se hibridan, pero opcionalmente hacen pares de bases con los residuos "B" correspondientes (los residuos "B" son también ARN, ADN o ácidos nucleicos no naturales o modificados). Cualquiera de los residuos de tales agentes puede ser opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo, posicionamiento alterno de monómeros de ARN de 2'-O-metilo que comienza desde el residuo del extremo terminal 3' de la (segunda) cadena inferior, como se muestra más arriba, también se puede utilizar en los agentes de ARNicD anteriores.

- 5
- 10 En determinadas realizaciones, la cadena guía de un ARNbc de la invención que es suficientemente complementaria a un RNA diana (por ejemplo, ARNm) a lo largo de al menos 19 nucleótidos de la secuencia del gen diana para reducir la expresión del gen diana no es perfectamente complementaria a la secuencia del gen diana de al menos 19 nucleótidos de longitud. Por el contrario, se aprecia que la cadena guía de un ARNbc de la invención que es suficientemente complementaria a un ARNm diana a lo largo de al menos 19 nucleótidos de una secuencia de ARN
- 15 diana para reducir la expresión del gen diana puede tener uno, dos, tres o incluso cuatro o más nucleótidos que no coinciden con los 19 nucleótidos o con la secuencia de la cadena diana más larga. Por tanto, para una secuencia de ARN diana de 19 nucleótidos, la cadena guía de un ARNbc de la invención puede ser suficientemente complementaria a la secuencia de ARN diana para reducir los niveles del gen diana mientras posea, por ejemplo, solo 15/19, 16/19, 17/19 o 18/19 residuos de nucleótidos emparejados entre la cadena guía y la secuencia de ARN diana.
- 20 Además de las estructuras ejemplificadas anteriormente, los ARNbc de la invención también pueden poseer uno, dos o tres residuos adicionales que forman más errores de emparejamiento con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana. Dichos errores de emparejamiento pueden ser consecutivos o pueden estar intercalados por nucleótidos que forman pares de bases emparejadas con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana. Cuando están intercalados por nucleótidos que forman pares de bases emparejadas, los residuos con errores de emparejamiento pueden
- 25 espaciarse unos de otros dentro de una sola cadena en un intervalo de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o incluso ocho nucleótidos con pares de bases emparejadas entre tales residuos que forman errores de emparejamiento.

En cuanto a los agentes de ARNicDmm descritos anteriormente, una ubicación preferida dentro de los ARNbc (por ejemplo, ARNicD) para los nucleótidos de cadena antisentido que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana (ya sea que puedan o no formar errores de

emparejamiento con los nucleótidos de cadena sentido correspondientes) está dentro de la región de la cadena antisentido que se encuentra 3' (secuencia abajo) de la secuencia de la cadena antisentido que es complementaria al sitio de corte de Ago2 proyectado del ARNicD (por ejemplo, en la Figura 1, la región de la cadena antisentido que está 3' del sitio de corte de Ago2 proyectado se prefiere para los residuos que forman errores de emparejamiento y pasa a estar ubicada en las posiciones 17-23 de la cadena antisentido para el agente de 25/27 mer que se muestra en la Figura 1). Por tanto, en una realización, la posición de un nucleótido con errores de emparejamiento (en relación con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana) de la cadena antisentido de un ARNicDmm es el residuo de nucleótido de la cadena antisentido que se encuentra inmediatamente 3' (secuencia abajo) dentro de la secuencia de cadena antisentido del sitio de escisión de Ago2 proyectado de la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana correspondiente.

En otras realizaciones preferidas, un nucleótido con errores de emparejamiento de la cadena antisentido de un ARNicDmm (en relación con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana) se coloca en el residuo de nucleótido de la cadena antisentido que se localiza dos nucleótidos 3' (secuencia abajo) del correspondiente sitio de escisión de Ago2 proyectado, tres nucleótidos 3' (secuencia abajo) del correspondiente sitio de escisión de Ago2 proyectado, cuatro nucleótidos 3' (secuencia abajo) del correspondiente sitio de escisión de Ago2 proyectado, cinco nucleótidos 3' (secuencia abajo) del correspondiente sitio de escisión de Ago2 proyectado, seis nucleótidos 3' (secuencia abajo) del sitio de escisión de Ago2 proyectado, siete nucleótidos 3' (secuencia abajo) del sitio de escisión de Ago2 proyectado, ocho nucleótidos 3' (secuencia abajo) del sitio de escisión de Ago2 proyectado, o nueve nucleótidos 3' (secuencia abajo) del sitio de escisión de Ago2 proyectado.

En los agentes de ARNbc que poseen dos nucleótidos que forman errores de emparejamiento de la cadena antisentido (en la que los nucleótidos que forman errores de emparejamiento se forman en relación con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana), los errores de emparejamiento pueden ocurrir consecutivamente (por ejemplo, en posiciones consecutivas a lo largo de la secuencia de nucleótidos de cadena antisentido). Alternativamente, los nucleótidos de la cadena antisentido que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana se pueden intercalar con nucleótidos que se emparejan con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana (por ejemplo, para un ARNicD que posee nucleótidos con errores de emparejamiento en las posiciones 17 y 20 (comenzando desde el extremo terminal 5' (posición 1) de la cadena antisentido del agente de 25/27 mer que se muestra en la Figura 1), pero no en las posiciones 18 y 19, los residuos con errores de emparejamiento de las posiciones 17 y 20 de la cadena sentido tienen intercalados dos nucleótidos que forman pares de bases emparejadas con los residuos correspondientes de la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana). Por ejemplo, dos residuos de la cadena antisentido (ubicados dentro de la región tolerante a errores de emparejamiento de la cadena antisentido) que forman pares de bases incompatibles con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana correspondiente pueden ocurrir con cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco pares de bases emparejadas (con respecto a la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana) ubicados entre estos pares de bases que forman errores de emparejamiento.

Para ciertos ARNbc que poseen tres pares de bases que forman errores de emparejamiento (que forman errores de emparejamiento con respecto a la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana), los nucleótidos que forman errores de emparejamiento pueden ocurrir consecutivamente (por ejemplo, en un triplete a lo largo de la secuencia de nucleótidos de cadena antisentido). Alternativamente, los nucleótidos de la cadena antisentido que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana se pueden intercalar con nucleótidos que forman pares de bases emparejadas con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana (por ejemplo, para un ARNicD que posee nucleótidos desajustados en las posiciones 17, 18 y 22, pero no en las posiciones 19, 20 y 21, los residuos que forman errores de emparejamiento de las posiciones 17 y 18 de la cadena antisentido son adyacentes entre sí, mientras que los restos que forman errores de emparejamiento de las posiciones 18 y 22 de la cadena antisentido están intercaladas por tres nucleótidos que forman pares de bases emparejadas con los residuos correspondientes del ARN de α -1 antitripsina diana). Por ejemplo, tres residuos de la cadena antisentido (ubicados dentro de la región tolerante a errores de emparejamiento de la cadena antisentido) que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana correspondiente pueden ocurrir con cero, uno, dos, tres o cuatro pares de bases emparejadas ubicadas entre dos cualesquiera de estos pares de bases que forman errores de emparejamiento.

Para ciertos ARNbc que poseen cuatro pares de bases que forman errores de emparejamiento (que forman errores de emparejamiento con respecto a la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana), los nucleótidos que forman errores de emparejamiento pueden ocurrir consecutivamente (por ejemplo, en un cuadruplete a lo largo de la secuencia de nucleótidos de la cadena sentido). Alternativamente, los nucleótidos de la cadena antisentido que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana se pueden intercalar con nucleótidos que forman pares de bases emparejadas con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana (por ejemplo, para un ARNic que posee nucleótidos que forman errores de emparejamiento en las posiciones 17, 19, 21 y 22, pero no en las posiciones 18 y 20, los residuos que forman errores de emparejamiento de las posiciones 21 y 22 de la cadena antisentido son adyacentes entre sí, mientras que los residuos que forman errores de emparejamiento de las posiciones 17 y 19 de la cadena antisentido se intercalan con un nucleótido que forma un par de bases emparejadas con el residuo correspondiente de la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana; de manera similar, los residuos que forman errores de emparejamiento de las posiciones 19 y 21 de la cadena antisentido también están intercalados por un nucleótido que forma un par de bases emparejado con el residuo correspondiente de la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana). Por ejemplo, cuatro residuos de la cadena antisentido (ubicados dentro de la región tolerante a errores de apareamiento de la cadena antisentido) que forman pares de bases con errores de emparejamiento con la

secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana correspondiente pueden ocurrir con cero, uno, dos o tres pares de bases emparejadas situadas entre dos de estos pares de bases que forman errores de emparejamiento.

El ARNicDmm anterior y otras estructuras de ARNbc se describen para ejemplificar ciertas estructuras de agentes de ARNicDmm y ARNbc. El diseño de las estructuras de ARNicDmm y ARNbc anteriores se puede adaptar para generar, por ejemplo, formas de ARNicDmm de otras estructuras de ARNicD mostradas más adelante. Como se ejemplificó anteriormente, los ARNbc también pueden diseñarse para que posean errores de emparejamiento únicos (o dos, tres o cuatro errores de emparejamiento) entre la cadena antisentido del ARNbc y una secuencia diana, pero opcionalmente pueden retener una complementariedad perfecta entre las secuencias de cadena sentido y antisentido de un ARNbc.

Se observa además que los agentes de ARNbc ejemplificados más adelante también pueden poseer estructuras de inserción/eliminación (in/el) dentro de sus estructuras alineadas con ARN de α -1 antitripsina bicatenarias y/o diana. Por consiguiente, los ARNbc de la invención pueden diseñarse para poseer variaciones in/el, por ejemplo, en secuencia de cadena antisentido en comparación con la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana y/o secuencia de cadena antisentido en comparación con la secuencia de cadena antisentido, con ubicación o ubicaciones preferidas para la colocación de tales nucleótidos de in/el correspondientes a las ubicaciones descritas anteriormente para el posicionamiento de pares de bases con errores de emparejamiento y/o que forman errores de emparejamiento.

También se observa que los ARNicD de la presente invención pueden tolerar errores de emparejamiento dentro de la región del extremo terminal 3' de la cadena sentido/región del extremo terminal 5' de la cadena antisentido, ya que esta región está modelada para ser procesada por Dicer y liberada del secuencia de cadenas de guía que se carga en RISC. Los ejemplos de estructuras de ARNic de la invención que albergan tales errores de emparejamiento incluyen las siguientes:

Secuencia de ARN diana: 5'-... XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXHXXX. ...-3'
 Cadena sentido de ARNicD: 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXIXDD-3'
 Cadena antisentido de ARNicD: 3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXJXXX-5'
 Secuencia de ARN diana: 5'-... XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXHXX ...-3'
 Cadena sentido de ARNicD: 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXIDD-3'
 Cadena antisentido de ARNicD: 3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXJXX-5'
 Secuencia de ARN diana: 5'-... XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXHX ...-3'
 Cadena sentido de ARNicD: 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXID-3'
 Cadena antisentido de ARNicD: 3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXJX-5'
 Secuencia de ARN diana: 5'-... XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXH ...-3'
 Cadena sentido de ARNicD: 5'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXDI-3'
 Cadena antisentido de ARNicD: 3'-XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXJ-5'

en las que "X" = ARN, "D" = ADN e "I" y "J" = residuos de ácido nucleico (ARN, ADN o ácidos nucleicos modificados o no naturales) que no forman pares de bases (enlace de hidrógeno) entre sí, sin embargo, opcionalmente, "J" es complementario al nucleótido "H" de la secuencia de ARN diana. Cualquiera de los residuos de tales agentes puede ser opcionalmente monómeros de ARN de 2'-O-metilo que posicionan de forma alterna monómeros de ARN de 2'-O-metilo que comienza desde el residuo del extremo terminal 3' de la (segunda) cadena inferior, como se muestra arriba o cualquiera de los patrones de metilación descritos anteriormente, también se puede usar en los agentes de ARNicD anteriores. Los errores de emparejamiento anteriores también se pueden combinar dentro de los ARNicD de la presente invención.

En los ejemplos de estructuras a continuación, dichos errores de emparejamiento se introducen dentro del ARNic de AAT-506 asimétrico (los residuos de errores de emparejamiento recién introducidos están en cursiva):

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 19 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGA^ACAUCgc-3' (SEQ ID NO: 3326)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACU_cGUAGCG-5' (SEQ ID NO: 213)

Opcionalmente, el residuo "A" mal emparejado de la posición 19 de la cadena sentido es alternativamente "U" o "C".

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 20 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAG^UAUCgc-3' (SEQ ID NO: 3327)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACU_cUAGCG-5' (SEQ ID NO: 213)

Opcionalmente, el residuo "U" mal emparejado de la posición 20 de la cadena sentido es alternativamente "A" o "G".

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 21 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAGC^UUCgc-3' (SEQ ID NO: 3328)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACU_cUAGCG-5' (SEQ ID NO: 213)

Opcionalmente, el residuo "U" mal emparejado de la posición 21 de la cadena sentido es alternativamente "G" o "C".

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 22 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAGCA^ACgc-3' (SEQ ID NO: 3329)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUA_AGCG-5' (SEQ ID NO: 213)

- 5 Opcionalmente, el residuo "G" mal emparejado de la posición 22 de la cadena sentido es alternativamente "A" o "C".

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 23 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAU^Agc-3' (SEQ ID NO: 3330)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUA_GCG-5' (SEQ ID NO: 213)

- 10 Opcionalmente, el residuo "A" mal emparejado de la posición 23 de la cadena sentido es alternativamente "U" o "G".

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 24 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUC^c-3' (SEQ ID NO: 3331)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAG_CG-5' (SEQ ID NO: 213)

- 15 Opcionalmente, el residuo "t" mal emparejado de la posición 24 de la cadena sentido es alternativamente 'a' o 'c'.

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 25 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCg^a-3' (SEQ ID NO: 3332)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGC_G-5' (SEQ ID NO: 213)

- 20 Opcionalmente, el residuo "a" mal emparejado de la posición 25 de la cadena sentido es alternativamente "t" o "g".

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 1 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCg^c-3' (SEQ ID NO: 15)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAGC_U-5' (SEQ ID NO: 3333)

- 25 Opcionalmente, el residuo "U" mal emparejado de la posición 1 de la cadena antisentido es alternativamente "A" o "C".

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 2 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUC^ac-3' (SEQ ID NO: 15)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUAG_AG-5' (SEQ ID NO: 3334)

- 30 Opcionalmente, el residuo "A" mal emparejado de la posición 2 de la cadena antisentido es alternativamente "U" o "G".

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 3 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAU^cgc-3' (SEQ ID NO: 15)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGUA_UCG-5' (SEQ ID NO: 3335)

- 35 Opcionalmente, el residuo "U" mal emparejado de la posición 3 de la cadena antisentido es alternativamente "A" o "C".

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 4 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAGCA^UCgc-3' (SEQ ID NO: 15)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACUCGU_CGCG-5' (SEQ ID NO: 3336)

- 40 Opcionalmente, el residuo "C" mal emparejado de la posición 4 de la cadena antisentido es alternativamente "U" o "G".

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 5 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAGC^AUCgc-3' (SEQ ID NO: 15)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACUCG_AAGCG-5' (SEQ ID NO: 3337)

- 45 Opcionalmente, el residuo "A" mal emparejado de la posición 5 de la cadena antisentido es alternativamente "C" o "G".

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 6 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAG^CAUCgc-3' (SEQ ID NO: 15)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACUC_AUAGCG-5' (SEQ ID NO: 3338)

- 50 Opcionalmente, el residuo "A" mal emparejado de la posición 6 de la cadena antisentido es alternativamente "U" o "C".

AAT-506 25/27mer ARNicD, posición mal emparejada = 7 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')
 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGA^GCAUCgc-3' (SEQ ID NO: 15)
 3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACU_UGUAGCG-5' (SEQ ID NO: 3339)

- 55 Opcionalmente, el residuo "U" mal emparejado de la posición 7 de la cadena antisentido es alternativamente "A" o "G".

Como otro ejemplo, en las estructuras siguientes, tales errores de emparejamiento se introducen dentro del ARNicD AAT-1059 asimétrico (los residuos con errores de emparejamiento recién introducidos están en cursiva): ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 19 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')

5 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCU^ACUGAtg-3' (SEQ ID NO: 3340)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGAC_cGACUAC-5' (SEQ ID NO: 285)

Opcionalmente, el residuo "A" mal emparejado de la posición 19 de la cadena sentido es alternativamente "U" o "C".

ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 20 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')

10 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUG^UUGAtg-3' (SEQ ID NO: 3341)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGAC_cACUAC-5' (SEQ ID NO: 285)

Opcionalmente, el residuo "U" mal emparejado de la posición 20 de la cadena sentido es alternativamente "A" o "G".

ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 21 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')

15 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGC^AGAtg-3' (SEQ ID NO: 3342)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGACG_ACUAC-5' (SEQ ID NO: 285)

Opcionalmente, el residuo "A" mal emparejado de la posición 21 de la cadena sentido es alternativamente "C" o "G".

ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 22 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')

20 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGCU^UAtg-3' (SEQ ID NO: 3343)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGACG_cUAC-5' (SEQ ID NO: 285)

Opcionalmente, el residuo "U" mal emparejado de la posición 22 de la cadena sentido es alternativamente "A" o "C".

ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 23 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')

25 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGCUG^Utg-3' (SEQ ID NO: 3344)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGACGAC_UAC-5' (SEQ ID NO: 285)

Opcionalmente, el residuo "U" mal emparejado de la posición 23 de la cadena sentido es alternativamente "C" o "G".

ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 24 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')

30 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGA^gg-3' (SEQ ID NO: 3345)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGACGACU_AC-5' (SEQ ID NO: 285)

Opcionalmente, el residuo 'g' mal emparejado de la posición 24 de la cadena sentido es alternativamente 'a' o 'c'.

ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 25 de la cadena sentido (desde el extremo terminal 5')

35 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAt^g-3' (SEQ ID NO: 3346)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGACGACU_c-5' (SEQ ID NO: 285)

Opcionalmente, el residuo "a" mal emparejado de la posición 25 de la cadena sentido es alternativamente "t" o "c".

ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 1 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')

40 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGAt^g-3' (SEQ ID NO: 87)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGACGACU_U-5' (SEQ ID NO: 3347)

Opcionalmente, el residuo "U" mal emparejado de la posición 1 de la cadena antisentido es alternativamente "A" o "G".

ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 2 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')

45 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGA^g-3' (SEQ ID NO: 87)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGACGACU_cC-5' (SEQ ID NO: 3348)

Opcionalmente, el residuo "C" mal emparejado de la posición 2 de la cadena antisentido es alternativamente "U" o "G".

50 ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 3 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')

5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGCUGA^tg-3' (SEQ ID NO: 87)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGACGAC_AAC-5' (SEQ ID NO: 3349)

55 Opcionalmente, el residuo "A" mal emparejado de la posición 3 de la cadena antisentido es alternativamente "C" o "G".

ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 4 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')

5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGCU^GAtg-3' (SEQ ID NO: 87)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGACGA_AUAC-5' (SEQ ID NO: 3350)

Opcionalmente, el residuo "A" mal emparejado de la posición 4 de la cadena antisentido es alternativamente "U" o "G".

- 5 ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 5 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')
- 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUGCU^UGAAtg-3' (SEQ ID NO: 87)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGACG_UCUAC-5' (SEQ ID NO: 3351)

- 10 Opcionalmente, el residuo "U" mal emparejado de la posición 5 de la cadena antisentido es alternativamente "C" o "G".
- ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 6 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')
- 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCUG^CUGAtg-3' (SEQ ID NO: 87)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGAC_AACUAC-5' (SEQ ID NO: 3352)

- 15 Opcionalmente, el residuo "A" mal emparejado de la posición 6 de la cadena antisentido es alternativamente "U" o "C".
- ARNicD de 25/27 mer AAT-1059, posición mal emparejada = 7 de la cadena antisentido (desde el extremo terminal 5')
- 5'-GCUGUCCAGCUGGGUGCU^CCUGAtg-3' (SEQ ID NO: 87)
3'-UUCGACAGGUCGACCCACGA_UGACUAC-5' (SEQ ID NO: 3353)

Opcionalmente, el residuo "U" mal emparejado de la posición 7 de la cadena antisentido es alternativamente "A" o "G".

- 25 Para las secuencias de cadenas de oligonucleótidos anteriores, se contempla que la secuencia de cadena sentido de un dúplex representado se puede combinar con una cadena antisentido de otro dúplex representado, formando así un dúplex distinto; en ciertos casos, dichos dúplex contienen un residuo no emparejado con respecto a la secuencia del transcrito diana de α -1 antitripsina, mientras que tales secuencias de cadena sentido y antisentido no presentan errores de emparejamiento en este residuo entre sí (por ejemplo, dúplex que comprenden las SEQ ID NOs: 3326 y 3339; las SEQ ID NOs: 3327 y 3338; las SEQ ID NOs: 3328 y 3337, etc., se contemplan como ejemplos de tales dúplex).

- 30 Como se indicó anteriormente, la introducción de errores de emparejamiento se puede realizar en cualquiera de los ARNicD descritos en este documento.

Los errores de emparejamiento de tales estructuras de ARNicD se pueden combinar para producir un ARNicD que posea, por ejemplo, dos, tres o incluso cuatro errores de emparejamiento dentro de los cuatro a siete nucleótidos del extremo terminal 3' de la cadena sentido/cuatro a siete nucleótidos del extremo terminal 5' de la cadena antisentido.

- 35 De hecho, en vista de la flexibilidad de las secuencias que se pueden incorporar en los ARNicD en los residuos del extremo terminal 3' de la cadena sentido/residuos del extremo terminal 5' de la cadena antisentido, en determinadas realizaciones, los requisitos de secuencia de un ARNicD asimétrico de la presente invención se puede representar como la siguiente estructura (minimalista) (mostrada como ejemplo de una secuencia de ARNicD de α -1 antitripsina-506):

- 40 5'-UCUUCUUCUCCCCAGUGAXXXXXX [X]_n-3' (SEQ ID NO: 3354)
3'-AUAGAAGAAGAGGGGUCACUXXXXXX [X]_n-5' (SEQ ID NO: 3355)

en las que n = 1 a 5, 1 a 10, 1 a 20, 1 a 30, 1 a 50 o 1 a 80 o más.

ARNm de α -1 antitripsina-506 Diana: 5'-UAUCUUCUUCUCCCCAGUGAXXXXXX-3' (SEQ ID NO: 3356).

- 45 El sitio diana de α -1 antitripsina también puede ser un sitio que está dirigido por uno o más de varios oligonucleótidos cuyos sitios diana complementarios se superponen con un sitio diana establecido. Por ejemplo, para un ejemplo de ARNicD de α -1 antitripsina-506, se observa que ciertos ARNicD que se dirigen a secuencias de α -1 antitripsina superpuestas y solo ligeramente compensadas podrían exhibir niveles de actividad similares a los de α -1 antitripsina-506 (por ejemplo, α -1 antitripsina-500 a 513 de la Tabla 2 anterior). Por lo tanto, en determinadas realizaciones, una región de secuencia diana designada podría ser dirigida eficazmente por una serie de ARNicD que poseen secuencias que se solapan en gran medida (por ejemplo, si se consideran ARNicD del sitio o sitios diana de α -1 antitripsina-500 a α -1 antitripsina-513, se podría mencionar una secuencia diana de un transcrito de α -1 antitripsina que abarca más como, por ejemplo, 5'-CACCAAUAUCUUCUUCUCCCCAGUGAGCAUCGCU-3' (SEQ ID NO: 3357), en la que cualquier ARNic dado (por ejemplo, un ARNicD seleccionado de α -1 antitripsina-500 a α -1 antitripsina-513) solo se dirige a una subsecuencia dentro de dicha región de secuencia, sin embargo, la secuencia completa puede considerarse una diana viable para tal serie de ARNicD).
- 50
- 55

Además y/o alternativamente, los errores de emparejamiento dentro de los siete nucleótidos del extremo terminal 3' de la cadena sentido/los siete nucleótidos del terminal 5' de la cadena antisentido pueden combinarse con los errores de emparejamiento colocados en otras posiciones tolerantes a los errores de emparejamiento, como se describió anteriormente.

En vista de la presente identificación de los agentes sustrato de Dicer (ARNicD) descritos anteriormente como inhibidores de los niveles de α -1 antitripsina a través del direccionamiento de secuencias de α -1 antitripsina específicas, también se reconoce que los ARNbc que tienen estructuras similares a las descritas en este documento también pueden sintetizarse que se dirigen a otras secuencias dentro de la secuencia de α -1 antitripsina de NM_000295.4, o dentro de variantes de la misma (por ejemplo, secuencias diana que poseen 80% de identidad, 90% de identidad, 95% de identidad, 96% de identidad, 97% de identidad, 98% de identidad, 99% o más de identidad con una secuencia de NM_000295.4).

Diseño/síntesis de ARNicD anti- α -1 antitripsina

Se ha encontrado empíricamente que especies de ARNbc más largas de 25 a 35 nucleótidos (ARNicD) y especialmente de 25 a 30 nucleótidos dan resultados inesperadamente efectivos en términos de potencia y duración de la acción, en comparación con agentes de ARNic de 19-23 mer. Sin desear estar ligado a la teoría subyacente del mecanismo de procesamiento de ARNbc, se cree que las especies de ARNbc más largas sirven como sustrato para la enzima Dicer en el citoplasma de una célula. Además de escindir el ARNbc de la invención en segmentos más cortos, se cree que Dicer facilita la incorporación de un producto de escisión monocatenario derivado del ARNbc escindido en el complejo RISC que es responsable de la destrucción del ARN citoplasmático (por ejemplo, ARN de α -1 antitripsina) de o derivado del gen diana, α -1 antitripsina (u otro gen asociado con una enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina). Estudios previos (Rossi et al., solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2007/0265220) han demostrado que la capacidad de escisión de una especie de ARNbc (específicamente, un agente de ARNicD) por Dicer se corresponde con una mayor potencia y duración de la acción de la especie de ARNbc.

Ciertos agentes de ARNicD anti- α -1 antitripsina preferidos se seleccionaron de una población preseleccionada. El diseño de ARNicD puede involucrar opcionalmente el uso de algoritmos de puntuación predictiva que se realizan evaluaciones *in silico* de la actividad/eficacia proyectada de varios posibles agentes de ARNicD que abarcan una región de secuencia. Se puede encontrar información sobre el diseño de dichos algoritmos de puntuación, por ejemplo, en Gong et al., (BMC Bioinformatics 2006, 7: 516), aunque un algoritmo "v4.3" más reciente representa un algoritmo teóricamente mejorado en relación con los algoritmos de puntuación de ARNic previamente disponibles en la técnica (por ejemplo, los algoritmos de puntuación "v3" y "v4" son algoritmos de aprendizaje automático que no dependen de ningún sesgo en la secuencia humana. Además, los algoritmos "v3" y "v4" se derivan de conjuntos de datos que son muchas veces más grandes que aquellos a partir de los cuales se deriva un algoritmo "v2" más antiguo, tal como el que se describe en Gong et al.)

No se requiere que el primer y segundo oligonucleótidos de los agentes de ARNicD de la presente invención sean completamente complementarios. De hecho, en una realización, el extremo terminal 3' de la cadena sentido contiene uno o más errores de emparejamiento. En un aspecto, se incorporan dos errores de emparejamiento en el extremo terminal 3' de la cadena sentido. En otra realización, el ARNicD de la invención es una molécula de ARN bicatenaria que contiene dos oligonucleótidos de ARN, cada uno de los cuales tiene 27 nucleótidos de longitud y, cuando se hibridan entre sí, tienen extremos romos y errores de emparejamiento de dos nucleótidos en el extremo terminal 3' de la cadena sentido (el extremo terminal 5' de la cadena antisentido). Se ha propuesto el uso de errores de emparejamiento o disminución de la estabilidad termodinámica (específicamente en la posición 3' sentido/5' antisentido) para facilitar o favorecer la entrada de la cadena antisentido en RISC (Schwarz et al., 2003, Cell 115: 199-208; Khvorova et al., 2003, Cell 115: 209-216), presumiblemente al afectar algunas etapas de desenrollamiento que limitan la velocidad que ocurren con la entrada del ARNic en RISC. Por lo tanto, la composición de la base terminal se ha incluido en algoritmos de diseño para seleccionar dúplex de ARNic de 21 mer activos (Ui-Tei et al., 2004, Nucleic Acids Res 32: 936-948; Reynolds et al., 2004, Nat Biotechnol 22: 326-330). Con la escisión con Dicer del ARNbc de esta realización, la secuencia del extremo terminal pequeño que contiene los errores de emparejamiento se dejará sin emparejar con la cadena antisentido (se convertirá en parte de una saliente 3') o se escindirá por completo del ARNic de 21 mer final. Estos "errores de emparejamiento", por lo tanto, no persisten como errores de emparejamiento en el componente de ARN final de RISC. El hallazgo de que los errores de emparejamiento de bases o la desestabilización de los segmentos en el extremo 3' de la cadena sentido del sustrato de Dicer mejoró la potencia de los dúplex sintéticos en el ARNi, presumiblemente al facilitar el procesamiento por parte de Dicer, fue un hallazgo sorprendente de trabajos anteriores que describen el diseño y uso de ARNbc de 25-30 mer (también denominados "ARNicD" en el presente documento; Rossi et al., solicitudes de patente de los Estados Unidos Nos. 2005/0277610, 2005/0244858 y 2007/0265220).

Modificación de ARNbc anti- α -1 antitripsina

Un factor importante que inhibe el efecto de los ARN bicatenarios ("ARNbc") es la degradación de los ARNbc (por ejemplo, ARNic y ARNicD) por las nucleasas. Una exonucleasa 3' es la actividad nucleasa primaria presente en el suero y la modificación de los extremos 3' de los oligonucleótidos de ADN antisentido es crucial para prevenir la degradación (Eder et al., 1991, Antisense Res Dev, 1: 141-151). Se ha identificado una nucleasa de la familia RNasa-

T denominada ERI-1 que tiene actividad exonucleasa 3' a 5' que participa en la regulación y degradación de los ARN^{ic} (Kennedy et al., 2004, *Nature* 427: 645-649; Hong et al., 2005, *Biochem J*, 390: 675-679). Este gen también se conoce como Thex1 (NM_02067) en ratones o THEX1 (NM_153332) en humanos y participa en la degradación del ARN^m de histonas; también media la degradación de las salientes 3' en los ARN^{ic}, pero no degrada el ARN dúplex (Yang et al., 2006, *J Biol Chem*, 281: 30447-30454). Por lo tanto, es razonable esperar que la estabilización del extremo terminal 3' de los ARN^{bc}, incluidos los ARN^{icD} de la presente invención, mejore la estabilidad.

XRN1 (NM_019001) es una exonucleasa de 5' a 3' que reside en cuerpos P y se ha implicado en la degradación del ARN^m dirigido por miARN (Rehwinkel et al., 2005, *RNA* 11: 1640-1647) y también puede ser responsable de completar la degradación iniciada por la escisión interna de acuerdo con lo dirigido por un ARN^{ic}. XRN2 (NM_012255) es una exonucleasa 5' a 3' distinta que participa en el procesamiento del ARN nuclear.

La RNasa A es una actividad endonucleasa importante en mamíferos que degrada los ARN. Es específica para ARN^{mc} y se escinde en el extremo 3' de las bases de pirimidina. Los productos de degradación del ARN^{ic} consistentes con la escisión de la RNasa A pueden detectarse mediante espectrometría de masas después de la incubación en suero (Turner et al., 2007, *Mol Biosyst* 3: 43-50). Las salientes 3' mejoran la susceptibilidad de los ARN^{ic} a la degradación con RNasa. El agotamiento de la RNasa A del suero reduce la degradación de los ARN^{ic}; esta degradación muestra cierta preferencia de secuencia y es peor para las secuencias que tienen una secuencia poli A/U en los extremos (Haupenthal et al., 2006 *Biochem Pharmacol* 71: 702-710). Esto sugiere la posibilidad de que las regiones de menor estabilidad del dúplex puedan "respirar" y ofrecer especies monocatenarias transitorias disponibles para la degradación por la RNasa A. Se pueden agregar inhibidores de RNasa A al suero y mejorar la longevidad y potencia del ARN^{ic} (Haupenthal et al., 2007, *Int J. Cancer* 121: 206-210).

En 21 mer, las modificaciones de fosforotioato o boranofosfato estabilizan directamente el enlace fosfato internucleósido. Los ARN modificados con boranofosfato son altamente resistentes a las nucleasas, potentes como agentes silenciadores y relativamente no tóxicos. Los ARN modificados con boranofosfato no se pueden fabricar mediante métodos de síntesis química estándar, sino que se obtienen mediante transcripción *in vitro* (IVT) (Hall et al., 2004, *Nucleic Acids Res* 32: 5991-6000; Hall et al., 2006, *Nucleic Acids Res* 34: 2773-2781). Las modificaciones de fosforotioato (PS) se pueden colocar fácilmente en el dúplex de ARN en cualquier posición deseada y se pueden realizar utilizando métodos de síntesis química estándar. La modificación de PS muestra toxicidad dependiente de la dosis, por lo que la mayoría de los investigadores han recomendado una incorporación limitada en ARN^{ic}, favoreciendo los extremos 3' en los que la protección contra nucleasas es más importante (Harborth et al., 2003, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev* 13: 83-105; Chiu y Rana, 2003, *Mol Cell* 10: 549-561; Braasch et al., 2003, *Biochemistry* 42: 7967-7975; Amarzguoui et al., 2003, *Nucleic Acids Research* 31: 589-595). Una modificación de PS más extensa puede ser compatible con una potente actividad de ARNⁱ; sin embargo, el uso de modificaciones de azúcar (tal como ARN de 2'-O-metilo) puede ser superior (Choung et al., 2006, *Biochem Biophys Res Commun* 342: 919-927).

Se puede colocar una variedad de sustituciones en la posición 2' de la ribosa, lo que generalmente aumenta la estabilidad del dúplex (T_m) y puede mejorar en gran medida la resistencia a las nucleasas. El ARN de 2'-O-metilo es una modificación natural que se encuentra en los ARN ribosomales de mamíferos y en los ARN de transferencia. Se conoce la modificación de 2'-O-metilo en ARN^{ic}, pero la posición precisa de las bases modificadas dentro del dúplex es importante para retener la potencia y la sustitución completa de ARN de 2'-O-metilo por ARN inactivará el ARN^{ic}. Por ejemplo, un patrón que emplea bases de 2'-O-metilo alternas puede tener una potencia equivalente al ARN no modificado y es bastante estable en suero (Choung et al., 2006, *Biochem Biophys Res Commun* 342: 919-927; Czauderna et al., 2003, *Nucleic Acids Research* 31: 2705-2716).

La modificación de 2'-fluoro (2'-F) también es compatible con la función de ARN^{bc} (por ejemplo, ARN^{ic} y ARN^{icD}); se coloca más comúnmente en sitios de pirimidina (debido al coste y disponibilidad del reactivo) y se puede combinar con la modificación de 2'-O-metilo en posiciones de purina; las purinas 2'-F están disponibles y también se pueden utilizar. Los dúplex muy modificados de este tipo pueden ser potentes desencadenantes de ARNⁱ *in vitro* (Allerson et al., 2005, *J Med Chem* 48: 901-904; Prakash et al., 2005, *J Med Chem* 48: 4247-4253; Kraynack y Baker, 2006, *RNA* 12: 163-176) y puede mejorar el rendimiento y extender la duración de la acción cuando se usa *in vivo* (Morrissey et al., 2005, *Hepatology* 41: 1349-1356; Morrissey et al., 2005, *Nat Biotechnol* 23: 1002-1007). Allerson enseña un dúplex de 19 mer romos, estable a las nucleasas, altamente potente que contiene bases alternativas 2'-F y 2'-O-Me. En este diseño, los residuos 2'-O-Me alternos se colocan en un patrón idéntico al empleado por Czauderna, sin embargo, los residuos de ARN restantes se convierten en bases modificadas 2'-F. Un ARN^{ic} altamente potente resistente a nucleasas empleado por Morrissey empleó un ARN^{ic} altamente potente resistente a nucleasas *in vivo*. Además del ARN de 2'-O-Me y el ARN de 2'-F, este dúplex incluye ADN, ARN, residuos abásicos invertidos y un enlace internucleosídico PS del extremo terminal 3'. Si bien la modificación extensa tiene ciertos beneficios, una modificación más limitada del dúplex también puede mejorar el rendimiento *in vivo* y es más simple y menos costosa de fabricar. Soutschek et al. (2004, *Nature* 432: 173-178) emplearon un dúplex *in vivo* y era principalmente ARN con dos bases de ARN de 2'-O-Me y enlaces internucleosídicos de PS del extremo terminal 3' limitados.

Los ácidos nucleicos bloqueados (LNA) son una clase diferente de modificación 2' que se puede utilizar para estabilizar el ARN^{bc} (por ejemplo, ARN^{ic} y ARN^{icD}). Los patrones de incorporación de LNA que retienen la potencia son más restringidos que las bases 2'-O-metilo o 2'-F, por lo que se prefiere una modificación limitada (Braasch et al., 2003, *Biochemistry* 42: 7967-7975; Grunweller et al., 2003, *Nucleic Acids Res* 31: 3185-3193; Elmen et al., 2005, *Nucleic*

Acids Res 33: 439-447). Incluso con una incorporación limitada, el uso de modificaciones de LNA puede mejorar el rendimiento del ARNbc *in vivo* y también puede alterar o mejorar los perfiles de efectos fuera del objetivo (Mook et al., 2007, Mol Cancer Ther 6: 833-843).

Los ácidos nucleicos sintéticos introducidos en células o animales vivos pueden reconocerse como “extraños” y desencadenar una respuesta inmunitaria. La estimulación inmunológica constituye una clase importante de efectos fuera del objetivo que pueden cambiar drásticamente los resultados experimentales e incluso provocar la muerte celular. El sistema inmunológico innato incluye una colección de moléculas receptoras que interactúan específicamente con el ADN y el ARN que median estas respuestas, algunas de las cuales se encuentran en el citoplasma y otras residen en los endosomas (Marques y Williams, 2005, Nat Biotechnol 23: 1399-1405; Schlee et al., 2006, Mol Ther 14: 463-470). La administración de ARNc por lípidos catiónicos o liposomas expone el ARNc a los compartimentos citoplásmico y endosómico, maximizando el riesgo de desencadenar una respuesta de interferón tipo 1 (IFN) tanto *in vitro* como *in vivo* (Morrissey et al., 2005, Nat Biotechnol 23: 1002-1007; Sioud y Sorensen, 2003, Biochem Biophys Res Commun 312: 1220-1225; Sioud, 2005, J Mol Biol 348: 1079-1090; Ma et al., 2005, Biochem Biophys Res Commun 330: 755-759). Los ARN transcritos dentro de la célula son menos inmunogénicos (Robbins et al., 2006, Nat Biotechnol 24: 566-571) y los ARN sintéticos que son inmunogénicos cuando se administran mediante métodos basados en lípidos pueden evadir la estimulación inmunológica cuando se introducen en las células por medios mecánicos, incluso *in vivo* (Heidel et al., 2004, Nat Biotechnol 22: 1579-1582). Sin embargo, los métodos de administración basados en lípidos son convenientes, efectivos y ampliamente utilizados. Se necesita alguna estrategia general para prevenir las respuestas inmunitarias, especialmente para aplicación *in vivo* en la que están presentes todos los tipos de células y el riesgo de generar una respuesta inmune es mayor. El uso de ARN químicamente modificados puede resolver la mayoría o incluso todos estos problemas.

Se incluyen una o más modificaciones en los agentes de ARNbc de anti- α -1 antitripsina de la presente invención siempre que la modificación no evite que el agente de ARNbc posea actividad inhibidora de α -1 antitripsina. En una realización, se realizan una o más modificaciones que mejoran el procesamiento de Dicer del agente de ARNcD (un ensayo para determinar el procesamiento de Dicer de un ARNcD se describe en otra parte de este documento). En una segunda realización, se realizan una o más modificaciones que dan como resultado una inhibición de α -1 antitripsina más eficaz (como se describe en el presente documento, se puede ensayar la inhibición de α -1 antitripsina/actividad inhibidora de α -1 antitripsina de un ARNc a través de métodos reconocidos en la técnica para determinar los niveles de ARN, o para determinar los niveles de polipéptido de α -1 antitripsina, en caso de que dichos niveles se evalúen en lugar o además de la evaluación de, por ejemplo, niveles de ARNm de α -1 antitripsina). En una tercera realización, se realizan una o más modificaciones que apoyan una mayor actividad inhibidora de α -1 antitripsina (se describen los medios para determinar la actividad inhibidora de α -1 antitripsina *citado más arriba*). En una cuarta realización, se realizan una o más modificaciones que dan como resultado una mayor potencia de la actividad inhibidora de α -1 antitripsina por cada molécula de agente de ARNbc que se administra a la célula (se describe la potencia de la actividad inhibidora de α -1 antitripsina *citado más arriba*). Pueden incorporarse modificaciones en la región del extremo terminal 3', la región del extremo terminal 5', tanto en la región del extremo terminal 3' como en la región del extremo terminal 5' o, en algunos casos, en varias posiciones dentro de la secuencia. Teniendo en cuenta las restricciones indicadas anteriormente, se pueden incorporar números y combinaciones de modificaciones en el agente de ARNbc. Cuando están presentes múltiples modificaciones, pueden ser iguales o diferentes. Se contemplan modificaciones de bases, fracciones de azúcar, la cadena principal de fosfato y sus combinaciones. Cualquiera de los extremos terminales 5' puede fosforilarse.

Los ejemplos de modificaciones contempladas para la cadena principal de fosfato incluyen fosfonatos, que incluyen metilfosfonato, fosforotioato y modificaciones de fosfotriéster tales como alquilfosfotriésteres y similares. Ejemplos de modificaciones contempladas para la fracción de azúcar incluyen 2'-alquil pirimidina, tales como modificaciones 2'-O-metilo, 2'-fluoro, amino y desoxi y similares (véase, por ejemplo, Amarzguioui et al., 2003, Nucleic Acids Research 31: 589-595). Los ejemplos de modificaciones contempladas para los grupos básicos incluyen azúcares abásicos, pirimidinas modificadas con 2-O-alkilo, 4-tiouracilo, 5-bromouracilo, 5-yodouracilo y 5-(3-aminoalil)-uracilo y similares. También se podrían incorporar ácidos nucleicos bloqueados, o LNA. Se conocen muchas otras modificaciones y pueden usarse siempre que se satisfagan los criterios anteriores. También se describen ejemplos de modificaciones en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.684.143, 5.858.988 y 6.291.438 y en la solicitud de patente publicada de los Estados Unidos No. 2004/0203145 A1. Otras modificaciones se describen en Herdewijn Antisense Nucleic Acid Drug Dev 10: 297-310), Eckstein (2000, Antisense Nucleic Acid Drug Dev 10: 117-21), Rusckowski et al. (2000, Antisense Nucleic Acid Drug Dev 10: 333-345), Stein et al. (2001, Antisense Nucleic Acid Drug Dev 11: 317-25); Vorobjev et al. (2001, Antisense Nucleic Acid Drug Dev 11: 77-85).

Se pueden incorporar una o más modificaciones contempladas en cualquiera de las cadenas. La colocación de las modificaciones en el agente de ARNbc puede afectar en gran medida las características del agente de ARNbc, lo que incluye conferir mayor potencia y estabilidad, reducir la toxicidad, mejorar el procesamiento con Dicer y minimizar la respuesta inmune. En una realización, la cadena antisentido o la cadena sentido o ambas cadenas tienen uno o más nucleótidos modificados con 2'-O-metilo. En otra realización, la cadena antisentido contiene nucleótidos modificados con 2'-O-metilo. En otra realización, la cadena antisentido contiene una saliente 3' que está compuesta por nucleótidos modificados con 2'-O-metilo. La cadena antisentido también podría incluir nucleótidos modificados con 2'-O-metilo adicionales.

En ciertas realizaciones, el agente de ARNicD anti- α -1 antitripsina de la invención tiene varias propiedades que mejoran su procesamiento por Dicer. De acuerdo con tales realizaciones, el agente de ARNicD tiene una longitud suficiente para que Dicer lo procese para producir un ARNic y al menos una de las siguientes propiedades: (i) el agente de ARNicD es asimétrico, por ejemplo, tiene una saliente 3' en la cadena sentido y (ii) el agente de ARNicD tiene un extremo 3' modificado en la cadena antisentido para dirigir la orientación de la unión de Dicer y el procesamiento del ARNbc a un ARNic activo. De acuerdo con estas realizaciones, la cadena más larga del agente de ARNicD comprende de 25 a 30 nucleótidos. En una realización, la cadena sentido comprende 25-30 nucleótidos y la cadena antisentido comprende 25-28 nucleótidos. Por lo tanto, el ARNbc resultante tiene una saliente en el extremo 3' de la cadena sentido. La saliente es de 1 a 4 nucleótidos, tal como 2 nucleótidos. La cadena antisentido también puede tener un fosfato 5'.

En determinadas realizaciones, la cadena sentido de un agente de ARNicD se modifica para el procesamiento con Dicer mediante modificadores adecuados ubicados en el extremo 3' de la cadena sentido, es decir, el agente de ARNicD está diseñado para dirigir la orientación de la unión y el procesamiento con Dicer. Los modificadores adecuados incluyen nucleótidos tales como desoxirribonucleótidos, didesoxirribonucleótidos, aciclonucleótidos y similares y moléculas estéricamente impedidas, tales como moléculas fluorescentes y similares. Los aciclonucleótidos sustituyen un grupo 2-hidroxietoximetilo por el azúcar 2'-desoxirribofuranosilo normalmente presente en las dNMP. Otros modificadores de nucleótidos podrían incluir 3'-desoxiadenosina (cordicepina), 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesoxiinosina (ddI), 2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (3TC), 2',3'-didehidro-2',3'-didesoxitimidina (d4T) y los nucleótidos monofosfato de 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (3TC) y 2',3'-didehidro-2',3'-didesoxitimidina (d4T). En una realización, se utilizan desoxinucleótidos como modificadores. Cuando se utilizan modificadores de nucleótidos, se sustituyen modificadores de 1-3 nucleótidos o modificadores de 2 nucleótidos por los ribonucleótidos en el extremo 3' de la cadena sentido. Cuando se utilizan moléculas estéricamente impedidas, se unen al ribonucleótido en el extremo 3' de la cadena antisentido. Por lo tanto, la longitud de la cadena no cambia con la incorporación de los modificadores. En otra realización, la invención contempla la sustitución de dos bases de ADN en el ARNbc para dirigir la orientación del procesamiento con Dicer. En una invención adicional, dos bases de ADN terminales están ubicadas en el extremo 3' de la cadena sentido en lugar de dos ribonucleótidos que forman un extremo romo del dúplex en el extremo 5' de la cadena antisentido y el extremo 3' de la cadena sentido, y una saliente de ARN de dos nucleótidos se encuentra en el extremo 3' de la cadena antisentido. Esta es una composición asimétrica con ADN en el extremo romo y bases de ARN en el extremo sobresaliente.

En ciertas otras realizaciones, la cadena antisentido de un agente de ARNicD se modifica para el procesamiento con Dicer mediante modificadores adecuados ubicados en el extremo 3' de la cadena antisentido, es decir, el agente de ARNicD está diseñado para dirigir la orientación de la unión y el procesamiento con Dicer. Los modificadores adecuados incluyen nucleótidos tales como desoxirribonucleótidos, didesoxirribonucleótidos, aciclonucleótidos y similares y moléculas estéricamente impedidas, tales como moléculas fluorescentes y similares. Los aciclonucleótidos sustituyen un grupo 2-hidroxietoximetilo por el azúcar 2'-desoxirribofuranosilo normalmente presente en las dNMP. Otros modificadores de nucleótidos podrían incluir 3'-desoxiadenosina (cordicepina), 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesoxiinosina (ddI), 2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (3TC), 2',3'-didehidro-2',3'-didesoxitimidina (d4T) y los nucleótidos monofosfato de 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina (3TC) y 2',3'-didehidro-2',3'-didesoxitimidina (d4T). En una realización, se utilizan desoxinucleótidos como modificadores. Cuando se utilizan modificadores de nucleótidos, se sustituyen modificadores de 1-3 nucleótidos o modificadores de 2 nucleótidos por los ribonucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido. Cuando se utilizan moléculas estéricamente impedidas, se unen al ribonucleótido en el extremo 3' de la cadena antisentido. Por lo tanto, la longitud de la cadena no cambia con la incorporación de los modificadores. En otra realización, la invención contempla la sustitución de dos bases de ADN en el ARNbc para dirigir la orientación del procesamiento con Dicer. En una invención adicional, dos bases de ADN terminales están ubicadas en el extremo 3' de la cadena antisentido en lugar de dos ribonucleótidos que forman un extremo romo del dúplex en el extremo 5' de la cadena sentido y el extremo 3' de la cadena antisentido, y una saliente de ARN de dos nucleótidos se encuentra en el extremo 3' de la cadena sentido. Esta es también una composición asimétrica con ADN en el extremo romo y bases de ARN en el extremo sobresaliente.

Las cadenas sentido y antisentido se hibridan en condiciones biológicas, como las que se encuentran en el citoplasma de una célula. Además, una región de una de las secuencias, particularmente de la cadena antisentido, del ARNbc tiene una longitud de secuencia de al menos 19 nucleótidos, en la que estos nucleótidos son adyacentes al extremo 3' de la cadena antisentido y son suficientemente complementarios a una secuencia de nucleótidos del ARN de α -1 antitripsina diana.

Además, la estructura del agente de ARNicD se puede optimizar para asegurar que el segmento de oligonucleótidos generado a partir de la escisión con Dicer sea la parte del oligonucleótido que sea más eficaz para inhibir la expresión génica. Por ejemplo, en una realización de la invención, se sintetiza un oligonucleótido de 27 pb de la estructura del agente de ARNicD en el que el segmento anticipado de 21 a 22 pb que inhibirá la expresión génica se localiza en el extremo 3' de la cadena antisentido. Las bases restantes ubicadas en el extremo 5' de la cadena antisentido serán escindidas por Dicer y serán descartadas. Esta porción escindida puede ser homóloga (es decir, con base en la secuencia de la secuencia diana) o no homóloga y agregada para extender la cadena de ácido nucleico.

El documento US 2007/0265220 describe que los ARNic de 27 mer mostraron una estabilidad mejorada en suero con respecto a las composiciones de ARNic de 21 mer comparables, incluso sin modificación química. Las modificaciones

de los agentes de ARNicD, tales como la inclusión de ARN de 2'-O-metilo en la cadena antisentido, en patrones como los detallados anteriormente, cuando se combinan con la adición de un fosfato 5', pueden mejorar la estabilidad de los agentes de ARNicD. La adición de un fosfato 5' a todas las cadenas en dúplex de ARN sintético puede ser un método fisiológico y económico para conferir algún grado limitado de estabilidad a nucleasas.

Los patrones de modificación química de los agentes de ARNbc de la presente invención están diseñados para mejorar la eficacia de tales agentes. Por consiguiente, tales modificaciones están diseñadas para evitar reducir la potencia de los agentes de ARNbc; para evitar interferir con el procesamiento con Dicer de los agentes de ARNicD; para mejorar la estabilidad en los fluidos biológicos (reducir la sensibilidad a las nucleasas) de los agentes de ARNbc; o para bloquear o evadir la detección por parte del sistema inmunológico innato. Tales modificaciones también están diseñadas para evitar ser tóxicas y evitar aumentar el coste o impactar la facilidad de fabricación de los presentes agentes de ARNbc de la invención.

En determinadas realizaciones de la presente invención, un agente de ARNicD anti- α -1 antitripsina tiene una o más de las siguientes propiedades: (i) el agente de ARNicD es asimétrico, por ejemplo, tiene un saliente 3' en la cadena antisentido y (ii) el agente de ARNicD tiene un extremo 3' modificado en la cadena sentido para dirigir la orientación de la unión y el procesamiento con Dicer del ARNbc a un ARNic activo. De acuerdo con esta realización, la cadena más larga del ARNbc comprende 25-35 nucleótidos (por ejemplo, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35 nucleótidos). En ciertas de tales realizaciones, el agente de ARNicD es asimétrico de modo que la cadena sentido comprende 25-34 nucleótidos y el extremo 3' de la cadena sentido forma un extremo romo con el extremo 5' de la cadena antisentido mientras que la cadena antisentido comprende 26-35 nucleótidos y forma una saliente en el extremo 3' de la cadena antisentido. En una realización, el agente de ARNicD es asimétrico de modo que la cadena sentido comprende 25-28 nucleótidos y la cadena antisentido comprende 25-30 nucleótidos. Por lo tanto, el ARNbc resultante tiene una saliente en el extremo 3' de la cadena antisentido. La saliente es de 1 a 4 nucleótidos, por ejemplo 2 nucleótidos. La cadena sentido también puede tener un fosfato 5'.

El agente de ARNicD también puede tener una o más de las siguientes propiedades adicionales: (a) la cadena antisentido tiene un desplazamiento a la derecha del típico 21mer (por ejemplo, el ARNicD comprende una longitud de nucleótidos de cadena antisentido que se extiende hasta el 5' de un sitio de escisión con Dicer proyectado dentro del ARNicD, con dicha base de nucleótidos de cadena antisentido emparejada con los nucleótidos correspondientes de la cadena sentido que se extiende en 3' de un sitio de escisión con Dicer proyectado en el cadena sentido), (b) las cadenas pueden no ser completamente complementarias, es decir, las cadenas pueden contener pares de bases con errores de emparejamiento simples (en ciertas realizaciones, los ARNicD de la invención poseen 1, 2, 3, 4 o incluso 5 o más pares de bases con errores de emparejamiento, siempre que la actividad inhibidora de α -1 antitripsina del ARNicD que posea pares de bases con errores de emparejamiento se retenga en niveles suficientes (por ejemplo, retenga al menos 50% de actividad inhibidora de α -1 antitripsina o más, al menos 60% de actividad inhibidora de α -1 antitripsina o más, al menos 70% de actividad inhibidora de α -1 antitripsina o más, al menos 80% de actividad inhibidora de α -1 antitripsina o más, al menos 90% de actividad inhibidora de α -1 antitripsina o más o al menos 95% de actividad inhibidora de α -1 antitripsina o más en comparación con un ARNicD correspondiente que no posee pares de bases no emparejadas. En determinadas realizaciones, existen pares de bases con errores de emparejamiento entre las cadenas antisentido y sentido de un ARNicD. En algunas realizaciones, existen pares de bases con errores de emparejamiento (o se predice que existen) entre la cadena antisentido y el ARN diana. En ciertas realizaciones, la presencia de un par o pares de bases con errores de emparejamiento entre un residuo de cadena antisentido y un residuo correspondiente dentro del ARN diana que está ubicado 3' en la secuencia de ARN diana de un sitio de escisión de Ago2 proyectado retiene e incluso puede mejorar la actividad inhibidora de α -1 antitripsina de un ARNicD de la invención) y (c) se pueden incluir modificaciones de bases tales como un ácido o ácidos nucleicos bloqueados en el extremo 5' de la cadena sentido. Se diseña un ARNic de 21 mer "típico" usando técnicas convencionales. En una técnica, una variedad de sitios se prueba comúnmente en paralelo o grupos que contienen varios dúplex de ARNic distintos específicos para el mismo objetivo con la esperanza de que uno de los reactivos sea efectivo (Ji et al., 2003, FEBS Lett 552: 247-252). Otras técnicas utilizan reglas de diseño y algoritmos para aumentar la probabilidad de obtener moléculas efectoras activas de ARNi (Schwarz et al., 2003, Cell 115: 199-208; Khvorova et al., 2003, Cell 115: 209-216; Ui-Tei et al., 2004, Nucleic Acids Res 32: 936-948; Reynolds et al., 2004, Nat Biotechnol 22: 326-330; Krol et al., 2004, J Biol Chem 279: 42230-42239; Yuan et al., 2004, Nucl Acids Res 32 (publicación en el servidor web): W130-134; Boese et al., 2005, Methods Enzymol 392: 73-96). También se ha desarrollado una selección de alto rendimiento de ARNic (solicitud de patente publicada en Estados Unidos No. 2005/0042641 A1). Los sitios objetivo potenciales también se pueden analizar mediante predicciones de estructura secundaria (Heale et al., 2005, Nucleic Acids Res 33 (3): e30). Este 21mer se usa luego para diseñar un desplazamiento a la derecha para incluir 3-9 nucleótidos adicionales en el extremo 5' del 21mer. La secuencia de estos nucleótidos adicionales no está restringida. En una realización, los ribonucleótidos añadidos se basan en la secuencia del gen diana. Incluso en esta realización, no se requiere una complementariedad completa entre la secuencia diana y el ARNic antisentido.

No se requiere que el primer y segundo oligonucleótidos de un agente de ARNicD de la presente invención sean completamente complementarios. Solo necesitan ser suficientemente complementarios para hibridar en condiciones biológicas y proporcionar un sustrato para Dicer que produzca un ARNic suficientemente complementario a la secuencia diana. Los ácidos nucleicos bloqueados, o LNA, son bien conocidos por un experto en la materia (Elmen et al., 2005, Nucleic Acids Res 33: 439-447; Kurreck et al., 2002, Nucleic Acids Res 30: 1911-1918; Crinelli et al., 2002, Nucleic Acids Res 30: 2435-2443; Braasch y Corey, 2001, Chem Biol 8: 1-7; Bondensgaard et al., 2000, Chemistry 6:

2687-2695; Wahlestedt et al., 2000, Proc Natl Acad Sci USA 97: 5633-5638). En una realización, se incorpora un LNA en el extremo terminal 5' de la cadena sentido. En otra realización, se incorpora un LNA en el extremo terminal 5' de la cadena sentido en dúplex diseñados para incluir una saliente 3' en la cadena antisentido.

En determinadas realizaciones, el agente de ARNicD de la presente invención tiene una estructura asimétrica, teniendo la cadena sentido una longitud de 25 pares de bases y la cadena antisentido una longitud de 27 pares de bases con una saliente 3' de 2 bases. En otras realizaciones, este agente de ARNicD que tiene una estructura asimétrica contiene además 2 desoxinucleótidos en el extremo 3' de la cadena sentido en lugar de dos de los ribonucleótidos.

Ciertas composiciones de agentes de ARNicD que contienen dos oligonucleótidos separados pueden unirse mediante una tercera estructura. La tercera estructura no bloqueará la actividad de Dicer en el agente de ARNicD y no interferirá con la destrucción dirigida del ARN transcrito del gen diana. En un caso, la tercera estructura puede ser un grupo de enlace químico. Se conocen en la técnica muchos grupos de enlace químicos adecuados y se pueden usar. Alternativamente, la tercera estructura puede ser un oligonucleótido que une los dos oligonucleótidos del agente de ARNicD de tal manera que se produzca una estructura en horquilla tras la hibridación de los dos oligonucleótidos que forman la composición de ARNbc. La estructura de horquilla no bloqueará la actividad de Dicer en el agente de ARNicD y no interferirá con la destrucción dirigida del ARN de α -1 antitripsina.

Ensayo *In vitro* para evaluar la actividad inhibidora de ARNbc de α -1 antitripsina

Un ensayo *in vitro* que recapitula ARNi en un sistema libre de células se puede utilizar para evaluar constructos de ARNbc que se dirigen a la secuencia o secuencias de ARN de α -1 antitripsina y, por lo tanto, para evaluar la actividad inhibidora del gen específico de α -1 antitripsina (también denominada aquí como actividad inhibidora de α -1 antitripsina) de un ARNbc. El ensayo comprende el sistema descrito por Tuschl et al., 1999, Genes and Development, 13, 3191-3197 y Zamore et al., 2000, Cell, 101, 25-33, adaptado para su uso con agentes de ARNbc (por ejemplo, ARNicD) dirigidos contra ARN de α -1 antitripsina. Un extracto de *Drosophila* derivado del blastodermo sincitial se utiliza para reconstituir la actividad de ARNi *in vitro*. Se genera el ARN diana a través de transcripción *in vitro* de un plásmido que expresa α -1 antitripsina seleccionado usando ARN polimerasa T7 o a través de síntesis química. Las cadenas de ARNbc sentido y antisentido (por ejemplo, 20 μ M cada una) se hibridan mediante incubación en tampón (tal como acetato de potasio 100 mM, HEPES-KOH 30 mM, pH 7,4, acetato de magnesio 2 mM) durante 1 minuto a 90 °C seguido de 1 hora a 37 °C, luego se diluyó en tampón de lisis (por ejemplo, acetato de potasio 100 mM, HEPES-KOH 30 mM a pH 7,4, acetato de magnesio 2 mM). La hibridación se puede controlar mediante electroforesis en gel en un gel de agarosa en tampón TBE y teñido con bromuro de etidio. El lisado de *Drosophila* se prepara utilizando embriones de moscas Oregon R de cero a dos horas de edad recolectados en agar melaza con levadura que se descorianan y lisan. Se centrifuga el lisado y se aísla el sobrenadante. El ensayo comprende una mezcla de reacción que contiene lisado al 50% [vol/vol], ARN (concentración final 10-50 pM) y tampón de lisis al 10% [vol/vol] que contiene ARNbc (concentración final 10 nM). La mezcla de reacción también contiene fosfato de creatina 10 mM, creatina fosfoquinasa 10 μ g/ml, GTP 100 μ M, UTP 100 μ M, CTP 100 μ M, ATP 500 μ M, DTT 5 mM, 0,1 U/ μ L RNasina (Promega) y 100 μ M de cada aminoácido. La concentración final de acetato de potasio se ajusta a 100 mM. Las reacciones se ensamblan previamente en hielo y se incuban previamente a 25 °C durante 10 minutos antes de agregar ARN, luego se incuban a 25 °C durante 60 minutos más. Las reacciones se inactivan con 4 volúmenes de tampón de lisis pasivo 1,25x (Promega). La escisión del ARN diana se analiza mediante análisis de RT-PCR u otros métodos conocidos en la técnica y se comparan con reacciones de control en las que se omite el ARNbc de la reacción.

Alternativamente, el ARN diana marcado internamente para el ensayo se prepara mediante transcripción *in vitro* en presencia de [α -³²P] CTP, se pasó a través de una columna G50 Sephadex mediante cromatografía de centrifugación y se usó como ARN diana sin purificación adicional. Opcionalmente, el ARN diana está marcado en el extremo 5' con ³²P con la enzima polinucleótido quinasa T4. Los ensayos se realizan como se describió anteriormente y el ARN diana y los productos de escisión de ARN específicos generados por ARNi se visualizan en una autorradiografía de un gel. El porcentaje de escisión se determina mediante cuantificación de bandas con PHOSPHOR IMAGER® (autorradiografía) que representan ARN de control intactos o ARN de reacciones de control sin ARNbc y los productos de escisión generados por el ensayo.

En un caso, este ensayo se utiliza para determinar los sitios diana en la diana de ARN de α -1 antitripsina para la escisión de ARNi mediada por ARNbc, en la que una pluralidad de constructos de ARNbc se seleccionan para la escisión mediada por ARNi de la diana de ARN de α -1 antitripsina, por ejemplo, analizando la reacción de ensayo mediante electroforesis de ARN diana marcado, o mediante transferencia Northern, así como mediante otra metodología bien conocida en la técnica.

En determinadas realizaciones, se considera que un ARNbc de la invención posee actividad inhibidora de α -1 antitripsina si, por ejemplo, se observa una reducción del 50% en los niveles de ARN de α -1 antitripsina en un sistema, célula, tejido u organismo, en relación con un control adecuado. Se describen más medidas y límites adicionales para la determinación de la actividad inhibidora de α -1 antitripsina de un ARNbc de la invención.

Conjugación y administración de agentes de ARNbc anti- α -1 antitripsina

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a un ARNbc de la invención para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina, o con riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina. En tales realizaciones, el ARNbc puede actuar como nuevos agentes terapéuticos para controlar la enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina. El método comprende administrar una composición farmacéutica de la invención al paciente (por ejemplo, un ser humano), de manera que se reduzca la expresión, el nivel y/o la actividad de un ARN de α -1 antitripsina. La expresión, nivel y/o actividad de un polipéptido codificado por un ARN de α -1 antitripsina también podría reducirse mediante un ARNbc de la presente invención, incluso cuando dicho ARNbc está dirigido contra una región no codificante del transcrito de α -1 antitripsina (por ejemplo, una secuencia de UTR 5' o UTR 3' dirigida). Debido a su alta especificidad, los ARNbc de la presente invención pueden dirigirse específicamente a secuencias de α -1 antitripsina de células y tejidos, opcionalmente de una manera específica del alelo en el que existen alelos polimórficos dentro de un individuo y/o población.

En el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina, el ARNbc puede ponerse en contacto con las células o tejido de un sujeto, por ejemplo, las células o el tejido de un sujeto que presentan desregulación de la α -1 antitripsina y/o están dirigidos de otro modo a la reducción de los niveles de α -1 antitripsina. Por ejemplo, el ARNbc sustancialmente idéntico a todo o parte de una secuencia de ARN de α -1 antitripsina, puede ponerse en contacto o introducirse en dicha célula, ya sea *in vivo* o *in vitro*. De manera similar, el ARNbc sustancialmente idéntico a todo o parte de una secuencia de ARN de α -1 antitripsina puede administrarse directamente a un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina.

El uso terapéutico de los agentes de ARNbc de la presente invención puede implicar el uso de formulaciones de agentes de ARNbc que comprenden múltiples secuencias de agentes de ARNbc diferentes. Por ejemplo, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, etc. de los agentes descritos actualmente se pueden combinar para producir una formulación que, por ejemplo, se dirige a múltiples regiones diferentes del ARN de α -1 antitripsina, o que no solo se dirige al ARN de α -1 antitripsina, sino también a, por ejemplo, genes diana celulares asociados con una enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina. Un agente de ARNbc de la presente invención también puede construirse de manera que cualquiera de las cadenas del agente de ARNbc se dirija independientemente a dos o más regiones del ARN de α -1 antitripsina, o de manera que una de las cadenas del agente de ARNbc se dirija a un gen diana celular de α -1 antitripsina conocida en la técnica.

El uso de moléculas de ARNbc multifuncionales que se dirigen a más de una región de una molécula de ácido nucleico diana también puede proporcionar una potente inhibición de los niveles y la expresión de ARN de α -1 antitripsina. Por ejemplo, un único constructo de ARNbc multifuncional de la invención puede dirigirse a los sitios α -1 antitripsina-506 y α -1 antitripsina-1059 simultáneamente; adicionalmente y/o alternativamente, los agentes únicos o multifuncionales de la invención pueden diseñarse para dirigirse selectivamente a una variante de corte y empalme de α -1 antitripsina sobre otra.

Por lo tanto, los agentes de ARNbc de la presente invención, individualmente o en combinación o junto con otros fármacos, pueden usarse para tratar, inhibir, reducir o prevenir una enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina. Por ejemplo, las moléculas de ARNbc se pueden administrar a un sujeto o se pueden administrar a otras células apropiadas evidentes para los expertos en la técnica, individualmente o en combinación con uno o más fármacos en condiciones adecuadas para el tratamiento.

Las moléculas de ARNbc también se pueden usar en combinación con otros tratamientos conocidos para tratar, inhibir, reducir o prevenir una enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina en un sujeto u organismo. Por ejemplo, las moléculas descritas podrían usarse en combinación con uno o más compuestos, tratamientos o procedimientos conocidos para tratar, inhibir, reducir o prevenir una enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina en un sujeto u organismo como se conoce en el arte.

Un agente de ARNbc de la invención se puede conjugar (por ejemplo, en su extremo terminal 5' o 3' de su cadena sentido o antisentido) o no conjugar con otra fracción (por ejemplo una fracción de ácido nucleico, tal como un péptido), un compuesto orgánico (por ejemplo, un tinte, colesterol o similares). La modificación de los agentes de ARNbc de esta manera puede mejorar la captación celular o mejorar las actividades de dirección celular del derivado de ARNbc resultante en comparación con el correspondiente agente de ARNbc no conjugado, son útiles para rastrear el derivado del agente de ARNbc en la célula o mejorar la estabilidad del agente de ARNbc derivado comparado con el correspondiente agente ARNbc no conjugado.

Métodos de introducción de ácidos nucleicos, vectores y células huésped

Los agentes de ARNbc de la invención pueden introducirse directamente en una célula (*es decir*, intracelularmente); o introducirse extracelularmente en una cavidad, espacio intersticial, en la circulación de un organismo, introducirse oralmente, o pueden introducirse bañando una célula u organismo en una solución que contenga el ácido nucleico. La circulación vascular o extravascular, la sangre o el sistema linfático y el líquido cefalorraquídeo son lugares en los que se puede introducir el ácido nucleico.

Los agentes de ARNbc de la invención se pueden introducir usando métodos de administración de ácido nucleico conocidos en la técnica, incluida la inyección de una solución que contiene el ácido nucleico, el bombardeo por

partículas cubiertas por el ácido nucleico, remojar la célula u organismo en una solución del ácido nucleico, o electroporación de membranas celulares en presencia del ácido nucleico. Se pueden usar otros métodos conocidos en la técnica para introducir ácidos nucleicos en las células, tales como transporte de portador mediado por lípidos, transporte mediado por productos químicos y transfección de liposomas catiónicos tales como fosfato de calcio y similares. El ácido nucleico puede introducirse junto con otros componentes que realizan una o más de las siguientes actividades: potenciar la captación de ácido nucleico por la célula o bien incrementar la inhibición del ARN de α -1 antitripsina diana.

Una célula que tiene un ARN de α -1 antitripsina diana puede ser de la línea germinal o somática, totipotente o pluripotente, en división o no en división, parénquima o epitelio, inmortalizada o transformada, o similares. La célula puede ser una célula madre o una célula diferenciada. Los tipos de células que se diferencian incluyen adipocitos, fibroblastos, miocitos, cardiomiocitos, endotelio, neuronas, glía, glóbulos, megacariocitos, linfocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, leucocitos, granulocitos, queratinocitos, condrocitos, osteoclastos, osteoblastos, hepatocitos y células de las glándulas endocrinas o exocrinas.

Dependiendo de la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana particular y de la dosis del material del agente de ARNbc administrada, este proceso puede proporcionar una pérdida parcial o completa de la función del ARN de α -1 antitripsina. Un ejemplo de reducción o pérdida de los niveles o expresión de ARN (ya sea expresión de ARN de α -1 antitripsina o expresión de polipéptido codificado) en al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% o más de las células diana. La inhibición de los niveles o expresión de ARN de α -1 antitripsina se refiere a la ausencia (o disminución observable) en el nivel de ARN de α -1 antitripsina o proteína codificada por ARN de α -1 antitripsina. La especificidad se refiere a la capacidad de inhibir el ARN de α -1 antitripsina sin efectos manifiestos sobre otros genes de la célula. Las consecuencias de la inhibición se pueden confirmar mediante el examen de las propiedades externas de la célula u organismo o mediante técnicas bioquímicas tales como hibridación en solución de ARN, protección con nucleasa, hibridación Northern, transcripción inversa, control de la expresión génica con un microarreglo, unión de anticuerpos, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), transferencia Western, radioinmunoensayo (RIA), otros inmunoensayos y análisis de células activadas por fluorescencia (FACS). La inhibición de la secuencia o secuencias de ARN de α -1 antitripsina diana por los agentes de ARNbc de la invención también se puede medir basándose en el efecto de la administración de tales agentes de ARNbc sobre el desarrollo/progresión de una enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina, por ejemplo, enfermedad hepática crónica, inflamación hepática, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular, etc., ya sea *in vivo* o *in vitro*. El tratamiento de cualquiera de estas afecciones hepáticas anteriores se puede evaluar mediante pruebas reconocidas en la técnica para la función hepática, por ejemplo, determinación del porcentaje de función hepática (por ejemplo, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o más) que se está logrando en relación con la función hepática saludable promedio de una población de control adecuada. En ciertas realizaciones, el tratamiento exitoso da como resultado una disminución o detención de la reducción en la función hepática total asociada con una enfermedad hepática. En algunas realizaciones, la función hepática mejora con un tratamiento exitoso. El tratamiento y/o las reducciones en los niveles de células cancerosas o de tumores de carcinoma hepatocelular pueden incluir detener o reducir el crecimiento de los niveles de células tumorales o cancerosas o reducciones de, por ejemplo, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% o más, y también se puede medir en términos logarítmicos, por ejemplo, podría lograrse reducción de 10 veces, 100 veces, 1000 veces, 10^5 veces, 10^6 veces, 10^7 veces de los niveles de células cancerosas a través de la administración de los agentes de ARNbc de la invención a células, un tejido o un sujeto.

Para la inhibición mediada por ARN en una línea celular u organismo completo, se puede medir la expresión de un gen indicador o de resistencia a fármacos cuyo producto proteico se analiza fácilmente. Dichos genes informadores incluyen acetohidroxiácido sintasa (AHAS), fosfatasa alcalina (AP), beta galactosidasa (LacZ), beta glucuronidasa (GUS), cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), proteína fluorescente verde (GFP), peroxidasa de rábano picante (HRP), luciferasa (Luc), nopalina sintasa (NOS), octopina sintasa (OCS) y sus derivados. Se encuentran disponibles múltiples marcadores seleccionables que confieren resistencia a ampicilina, bleomicina, cloranfenicol, gentamicina, higromicina, kanamicina, lincomicina, metotrexato, fosfinotricina, puromicina y tetraciclina. Dependiendo del ensayo, la cuantificación de la cantidad de expresión génica permite determinar un grado de inhibición superior al 10%, 33%, 50%, 90%, 95% o 99% en comparación con una célula no tratada de acuerdo con la presente invención.

Dosis más bajas de material inyectado y tiempos más prolongados después de la administración del agente silenciador de ARN pueden producir inhibición en una fracción más pequeña de células (por ejemplo, al menos 10%, 20%, 50%, 75%, 90% o 95% de las células objetivo). La cuantificación de la expresión génica en una célula puede mostrar cantidades similares de inhibición al nivel de acumulación de ARN de α -1 antitripsina diana o traducción de proteína diana. Como ejemplo, la eficacia de la inhibición se puede determinar evaluando la cantidad de producto génico en la célula; el ARN puede detectarse con una sonda de hibridación que tiene una secuencia de nucleótidos fuera de la región utilizada para el ARNbc inhibidor, o el polipéptido traducido puede detectarse con un anticuerpo generado contra la secuencia polipeptídica de esa región.

El agente de ARNbc se puede introducir en una cantidad que permita el suministro de al menos una copia por célula. Dosis más altas (por ejemplo, al menos 5, 10, 100, 500 o 1000 copias por célula) de material pueden producir una inhibición más eficaz; las dosis más bajas también pueden ser útiles para aplicaciones específicas.

Composiciones farmacéuticas

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el agente de ARNbc de la presente invención. La muestra del agente de ARNbc se puede formular de manera adecuada e introducirse en el entorno de la célula por cualquier medio que permita que una porción suficiente de la muestra entre en la célula para inducir el silenciamiento génico, si es que ocurre. Se conocen en la técnica muchas formulaciones para ARNbc y se pueden usar siempre que el ARNbc gane la entrada a las células diana para que pueda actuar. Véase, por ejemplo, las solicitudes de patente publicadas de los Estados Unidos Nos. 2004/0203145 A1 y 2005/0054598 A1. Por ejemplo, el agente de ARNbc de la presente invención se puede formular en soluciones tampón tales como soluciones salinas tamponadas con fosfato, liposomas, estructuras micelares y cápsidas. Pueden usarse formulaciones de agente de ARNbc con lípidos catiónicos para facilitar la transfección del agente de ARNbc en células. Por ejemplo, pueden usarse lípidos catiónicos, tales como la lipofectina (patente de los Estados Unidos N° 5.705.188), derivados catiónicos de glicerol y moléculas policationicas, tales como polilisina (solicitud internacional PCT publicada WO 97/30731). Los lípidos adecuados incluyen oligofectamina, lipofectamina (Life Technologies), NC388 (Ribozyme Pharmaceuticals, Inc., Boulder, Colorado) o FuGene 6 (Roche), todos los cuales pueden usarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Tales composiciones incluyen típicamente la molécula de ácido nucleico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye solución salina, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. También se pueden incorporar compuestos activos complementarios a las composiciones.

Una composición farmacéutica se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminetetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL^{MR} (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que pueda ser inyectada fácilmente. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. Puede conseguirse una absorción prolongada de las composiciones inyectables incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Pueden prepararse soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente seleccionado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril, que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y la liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente esterilizada filtrada del mismo.

Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina. Las composiciones orales también se pueden preparar usando un vehículo fluido para usar como enjuague bucal. Se pueden incluir agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido alginico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o esterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o sabor de naranja.

Para la administración por inhalación, los compuestos se administran en forma de aerosol desde un recipiente o dispensador presurizado que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador. Tales métodos incluyen los descritos en la patente de los Estados Unidos N° 6.468.798.

5 La administración sistémica también puede ser por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a permear. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados del ácido fusídico. La administración transmucosa se puede lograr mediante el uso de aerosoles nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en pomadas, ungüentos, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

10 Los compuestos también se pueden preparar en forma de supositorios (por ejemplo, con bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos) o enemas de retención para administración rectal.

Los compuestos también se pueden administrar mediante transfección o infección usando métodos conocidos en la técnica, incluidos, entre otros, los métodos descritos en McCaffrey et al. (2002), *Nature*, 418 (6893), 38-9 (transfección hidrodinámica); Xia et al. (2002), *Nature Biotechnol.*, 20 (10), 1006-10 (suministro mediado por virus); o Putnam (1996), *Am. J. Health Syst. Pharm.* 53 (2), 151-160, errata en *Am. J. Health Syst. Pharm.* 53 (3), 325 (1996).

15 Los compuestos también se pueden administrar mediante un método adecuado para la administración de agentes de ácido nucleico, tales como una vacuna de ADN. Estos métodos incluyen pistolas genéticas, bioinyectores y parches cutáneos, así como métodos sin agujas, tales como la tecnología de vacuna de ADN de micropartículas divulgada en la patente de los Estados Unidos N° 6.194.389, y la vacunación transdérmica sin aguja de mamíferos con vacuna en forma de polvo como se divulga en la patente de los Estados Unidos N° 6.168.587. Además, la administración intranasal es posible, como se describe, entre otros, en Hamajima et al. (1998), *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 88 (2), 205-10. También se pueden utilizar liposomas (por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 6.472.375) y microencapsulación. También se pueden usar sistemas de administración de micropartículas dirigibles biodegradables (por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 6.471.996).

20 En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán al compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden utilizar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como etileno acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Tales formulaciones se pueden preparar usando técnicas estándar. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposomales (que incluyen liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) también pueden usarse como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 4.522.811.

25 La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la DL_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación DL_{50}/DE_{50} . Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Si bien se pueden usar compuestos que exhiben efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado de diseñar un sistema de administración que dirija dichos compuestos al sitio del tejido afectado para minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, por lo tanto, reducir los efectos secundarios.

30 Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y los estudios en animales se pueden utilizar para formular una gama de dosis para su uso en seres humanos. La dosis de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para un compuesto utilizado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración circulante en plasma que incluya la CI_{50} (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición de los síntomas a la mitad del máximo) según se determina en cultivo celular. Esta información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta resolución.

35 Como se define en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula de ácido nucleico (es decir, una dosis eficaz) depende del ácido nucleico seleccionado. Por ejemplo, cantidades de dosis única de un ARNbc (o, por ejemplo, se puede administrar un constructo o constructos que codifiquen tal ARNbc) en el intervalo de aproximadamente 1 pg a 1000 mg; en algunas realizaciones, se pueden administrar 10, 30, 100 o 1000 pg, o 10, 30, 100 o 1000 ng, o 10, 30, 100 o 1000 μ g, o 10, 30, 100 o 1000 mg. En algunas realizaciones, se pueden administrar de 1 a 5 g de las composiciones. Las composiciones se pueden administrar una o más veces al día hasta una o más veces por semana; incluso una vez cada dos días. El experto en la materia apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosis y el tiempo necesarios para tratar eficazmente a un sujeto, incluidos, entre otros, la gravedad de la

enfermedad o trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o la edad del sujeto, y otras enfermedades presentes. Además, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido nucleico (por ejemplo, ARN_{bc}), proteína, polipéptido o anticuerpo pueden incluir un solo tratamiento o, preferiblemente, pueden incluir una serie de tratamientos.

- 5 Las moléculas de ácido nucleico se pueden insertar en constructos de expresión, por ejemplo, vectores virales, vectores retrovirales, casetes de expresión o vectores virales plásmidos, por ejemplo, usando métodos conocidos en la técnica, que incluyen pero no se limitan a los descritos en Xia et al., (2002), citado más arriba. Los constructos de expresión se pueden administrar a un sujeto mediante, por ejemplo, inhalación, vía oral, inyección intravenosa, administración local (véase la patente de los Estados Unidos N° 5.328.470) o por inyección estereotáctica (véase por ejemplo, Chen et al. (1994), Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 91, 3054-3057). La preparación farmacéutica del vector de administración puede incluir el vector en un diluyente aceptable o puede comprender una matriz de liberación lenta en la que está incluido el vehículo de administración. Alternativamente, cuando el vector de suministro completo se puede producir intacto a partir de células recombinantes, por ejemplo, vectores retrovirales, la preparación farmacéutica puede incluir una o más células que producen el sistema de administración de genes.
- 10
- 15 Los constructos de expresión pueden ser constructos adecuados para su uso en el sistema de expresión apropiado e incluyen, pero no se limitan a, vectores retrovirales, casetes de expresión lineal, plásmidos y vectores virales o derivados de virus, como se conoce en la técnica. Tales constructos de expresión pueden incluir uno o más promotores inducibles, sistemas de promotores de ARN Pol III tales como promotores de ARN^{np} U6 o promotores de ARN polimerasa III de HI, u otros promotores conocidos en la técnica. Los constructos pueden incluir una o ambas cadenas del ARN_{ic}. Los constructos de expresión que expresan ambas cadenas también pueden incluir estructuras de bucle que unen ambas cadenas, o cada cadena se puede transcribir por separado a partir de promotores separados dentro del mismo constructo. Cada cadena también se puede transcribir a partir de un constructo de expresión separado, por ejemplo, Tuschl (2002, Nature Biotechnol 20: 500-505).
- 20

- 25 Se puede apreciar que el método de introducir agentes de ARN_{bc} en el entorno de la célula dependerá del tipo de célula y de la composición de su entorno. Por ejemplo, cuando las células se encuentran dentro de un líquido, una formulación preferible es con una formulación de lípidos tal como en lipofectamina y los agentes de ARN_{bc} se pueden agregar directamente al entorno líquido de las células. Las formulaciones de lípidos también se pueden administrar a animales, por ejemplo mediante inyección intravenosa, intramuscular o intraperitoneal, o por vía oral o por inhalación u otros métodos conocidos en la técnica. Cuando la formulación es adecuada para la administración a animales tales como mamíferos y más específicamente a seres humanos, la formulación también es farmacéuticamente aceptable. Se conocen y pueden usarse formulaciones farmacéuticamente aceptables para administrar oligonucleótidos. En algunos casos, puede ser preferible formular agentes de ARN_{bc} en un tampón o solución salina e inyectar directamente los agentes de ARN_{bc} formulados en las células, como en estudios con ovocitos. También se puede realizar la inyección directa de dúplex de agentes de ARN_{bc}. Para conocer los métodos adecuados de introducción de ARN_{bc} (por ejemplo, Agentes de ARN_{ic}D), vease la solicitud de patente publicada de los Estados Unidos No. 2004/0203145 A1.
- 30
- 35

- Deben introducirse cantidades adecuadas de un agente de ARN_{bc} y estas cantidades pueden determinarse empíricamente usando métodos estándar. Normalmente, las concentraciones eficaces de especies de agentes de ARN_{bc} individuales en el entorno de una célula serán 50 nanomolar o menos, 10 nanomolar o menos, o composiciones en las que se pueden usar concentraciones de 1 nanomolar o menos. En otra realización, métodos que utilizan una concentración de 200 picomolar o menos, 100 picomolar o menos, 50 picomolar o menos, 20 picomolar o menos, e incluso una concentración de 10 picomolar o menos, 5 picomolar o menos, 2 picomolar o menos o 1 picomolar o menos se pueden utilizar en muchas circunstancias.
- 40

- 45 El método puede llevarse a cabo mediante la adición de las composiciones del agente de ARN_{bc} a una matriz extracelular en la que pueden vivir las células siempre que la composición del agente de ARN_{bc} se formule de modo que una cantidad suficiente del agente de ARN_{bc} pueda entrar en la célula para ejercer su efecto. Por ejemplo, el método puede usarse con células presentes en un líquido tal como un cultivo líquido o un medio de crecimiento celular, en explantes de tejido o en organismos completos, incluidos animales, tales como mamíferos y especialmente seres humanos.

- 50 El nivel o la actividad de un ARN de α -1 antitripsina puede determinarse mediante un método adecuado ahora conocido en la técnica o que se desarrolle posteriormente. Se puede apreciar que el método usado para medir un ARN diana y/o la expresión de un ARN diana puede depender de la naturaleza del ARN diana. Por ejemplo, cuando la secuencia de ARN de α -1 antitripsina diana codifica una proteína, el término "expresión" puede referirse a una proteína o al ARN de α -1 antitripsina/transcrito derivado del gen de α -1 antitripsina (ya sea genómico o de origen exógeno). En tales casos, la expresión del ARN de α -1 antitripsina diana se puede determinar midiendo la cantidad de ARN de α -1 antitripsina/transcrito directamente o midiendo la cantidad de proteína α -1 antitripsina. La proteína se puede medir en ensayos de proteínas, tales como mediante tinción o inmunotransferencia o, si la proteína cataliza una reacción que se puede medir, midiendo las velocidades de reacción. Todos estos métodos son conocidos en la técnica y pueden usarse. Cuando se vayan a medir los niveles de ARN de α -1 antitripsina diana, se pueden utilizar métodos reconocidos en la técnica para detectar los niveles de ARN (por ejemplo, RT-PCR, transferencia Northern, etc.). Al dirigirse a los ARN de α -1 antitripsina con los agentes de ARN_{bc} de la presente invención, también se anticipa que la medición de
- 55
- 60

la eficacia de un agente de ARNbc para reducir los niveles de ARN de α -1 antitripsina o proteína en un sujeto, tejido, en células, ya sea *in vitro* o *in vivo*, o en extractos celulares también se puede usar para determinar el grado de reducción de fenotipos asociados a α -1 antitripsina (por ejemplo, enfermedad o trastornos, por ejemplo, enfermedad hepática crónica, inflamación hepática, cirrosis, fibrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular, etc.). Las medidas anteriores se pueden realizar en células, extractos de células, tejidos, extractos de tejido u otro material fuente adecuado.

La determinación de si se ha reducido la expresión de un ARN de α -1 antitripsina puede realizarse mediante un método adecuado que pueda detectar de manera confiable cambios en los niveles de ARN. Normalmente, la determinación se realiza mediante la introducción en el entorno de una célula de ARNbc no digerido de manera que al menos una porción de ese agente de ARNbc entre en el citoplasma y luego midiendo el nivel del ARN diana. Se realiza la misma medición en células idénticas sin tratar y se comparan los resultados obtenidos de cada medición.

El agente de ARNbc se puede formular como una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de un agente de ARNbc y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una cantidad farmacológica o terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de un agente de ARNbc eficaz para producir el resultado farmacológico, terapéutico o preventivo pretendido. Las frases "cantidad farmacológicamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" o simplemente "cantidad eficaz" se refieren a la cantidad de un ARN eficaz para producir el resultado farmacológico, terapéutico o preventivo pretendido. Por ejemplo, si un tratamiento clínico dado se considera efectivo cuando hay al menos una reducción del 20% en un parámetro medible asociado con una enfermedad o trastorno, una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco para el tratamiento de esa enfermedad o trastorno es la cantidad necesaria para efectuar al menos una reducción del 20% en ese parámetro.

Las composiciones farmacéuticas adecuadamente formuladas de esta invención se pueden administrar por medios conocidos en la técnica, tales como las vías parenterales, que incluyen la administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, respiratoria (aerosol), rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingual). En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran mediante infusión o inyección intravenosa o intraparenteral.

En general, una unidad de dosificación adecuada de ARNbc estará en el intervalo de 0,001 a 0,25 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, o en el intervalo de 0,01 a 20 microgramos por kilogramo de peso corporal por día, o en el intervalo de 0,001 a 5 microgramos por kilogramo de peso corporal por día, o en el intervalo de 1 a 500 nanogramos por kilogramo de peso corporal por día, o en el intervalo de 0,01 a 10 microgramos por kilogramo de peso corporal por día, o en el intervalo de 0,10 a 5 microgramos por kilogramo de peso corporal por día, o en el intervalo de 0,1 a 2,5 microgramos por kilogramo de peso corporal por día. Una composición farmacéutica que comprende el ARNbc se puede administrar una vez al día. Sin embargo, el agente terapéutico también puede dosificarse en unidades de dosificación que contengan dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día. En ese caso, el ARNbc contenido en cada subdosis debe ser correspondientemente más pequeño para alcanzar la unidad de dosificación diaria total. La unidad de dosificación también se puede combinar para una sola dosis durante varios días, por ejemplo, usando una formulación de liberación sostenida convencional que proporciona una liberación sostenida y constante del ARNbc durante un período de varios días. Las formulaciones de liberación sostenida son bien conocidas en la técnica. En esta realización, la unidad de dosificación contiene un múltiplo correspondiente de la dosis diaria. Independientemente de la formulación, la composición farmacéutica debe contener ARNbc en una cantidad suficiente para inhibir la expresión del gen diana en el animal o ser humano tratado. La composición se puede combinar de tal manera que la suma de las múltiples unidades de ARNbc juntas contenga una dosis suficiente.

Se pueden obtener datos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales para formular un intervalo de dosis adecuado para humanos. La dosis de las composiciones de la invención se encuentra dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} (según lo determinado por métodos conocidos) con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para un compuesto utilizado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración en plasma circulante del compuesto que incluye la CI_{50} (es decir, la concentración del compuesto de prueba que alcanza la mitad de la inhibición máxima de los síntomas) según se determina en cultivo celular. Esta información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Los niveles de ARNbc en plasma pueden medirse mediante métodos estándar, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un kit, recipiente, paquete o dispensador junto con las instrucciones de administración.

ARNbc de la invención para su uso en métodos de tratamiento

La presente invención proporciona ARNbc para su uso en métodos profilácticos y terapéuticos para tratar a un sujeto en riesgo de (o susceptible a) una enfermedad o trastorno causado, en su totalidad o en parte, por α -1 antitripsina (por

ejemplo, mala regulación y/o elevación de la transcripción de α -1 antitripsina y/o niveles de proteína α -1 antitripsina), o tratable a través de direccionamiento selectivo de α -1 antitripsina.

En ciertos aspectos, la invención proporciona ARNbc para su uso en la prevención en un sujeto, de una enfermedad o trastorno como se describe en el presente documento (que incluye, por ejemplo, prevención del inicio de eventos transformadores dentro de un sujeto a través de inhibición de la expresión de α -1 antitripsina), administrando al sujeto un agente terapéutico (por ejemplo, un agente o vector de ARNbc o transgén que codifica el mismo). Los sujetos con riesgo de padecer la enfermedad pueden identificarse mediante, por ejemplo, uno o una combinación de ensayos de diagnóstico o pronóstico como se describe en el presente documento. La administración de un agente profiláctico puede ocurrir antes de la detección de, por ejemplo, cáncer en un sujeto, o la manifestación de síntomas característicos de la enfermedad o trastorno, de manera que la enfermedad o trastorno se previene o, alternativamente, se retrasa en su progresión.

Otro aspecto de la invención se refiere a los ARNbc de la invención para su uso en el tratamiento terapéutico de sujetos, es decir, alterar la aparición de los síntomas de la enfermedad o trastorno. Estos métodos se pueden realizar *in vitro* (por ejemplo, cultivando la célula con el agente de ARNbc) o, alternativamente, *in vivo* (por ejemplo, administrando el agente de ARNbc a un sujeto).

Con respecto a los métodos de tratamiento tanto profilácticos como terapéuticos, dichos tratamientos pueden adaptarse o modificarse específicamente, con base en los conocimientos obtenidos en el campo de la farmacogenómica. "Farmacogenómica", como se usa en este documento, se refiere a la aplicación de tecnologías genómicas tales como secuenciación de genes, genética estadística y análisis de expresión génica a fármacos en desarrollo clínico y en el mercado. Más específicamente, el término se refiere al estudio de cómo los genes de un paciente determinan su respuesta a un fármaco (por ejemplo, el "fenotipo de respuesta al fármaco" o "genotipo de respuesta al fármaco" de un paciente). Por lo tanto, otro aspecto divulgado en este documento proporciona métodos para adaptar el tratamiento profiláctico o terapéutico de un individuo con las moléculas de ARN de α -1 antitripsina diana descritas en este documento o moduladores de ARN de α -1 antitripsina diana de acuerdo con el genotipo de respuesta al fármaco de ese individuo. La farmacogenómica permite a un médico clínico o médico dirigir los tratamientos profilácticos o terapéuticos a los pacientes que se beneficiarán más del tratamiento y evitar el tratamiento de los pacientes que experimentarán efectos secundarios tóxicos relacionados con los medicamentos.

La práctica de la presente invención emplea, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de química, biología molecular, microbiología, ADN recombinante, genética, inmunología, biología celular, cultivo celular y biología transgénica, que están dentro de los conocimientos de la técnica. Véase, por ejemplo, Maniatis et al., 1982, Molecular Cloning (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.); Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning, 2a Ed. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.); Sambrook y Russell, 2001, Molecular Cloning, 3a Ed. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.); Ausubel et al., 1992, Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, incluidas las actualizaciones periódicas); Glover, 1985, DNA Cloning (IRL Press, Oxford); Anand, 1992; Guthrie y Fink, 1991; Harlow y Lane, 1988, Antibodies, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.); Jakoby y Pastan, 1979; Nucleic Acid Hybridization (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); Transcription And Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984); Culture Of Animal Cells (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press, 1986); B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); el tratado, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.); Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J. H. Miller y M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); Methods In Enzymology, Vols. 154 y 155 (Wu et al. eds.), Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987); Handbook Of Experimental Immunology, Volúmenes I-IV (D. M. Weir y C. C. Blackwell, eds., 1986); Riott, Essential Immunology, 6a Edición, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988; Hogan et al., Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986); Westerfield, M., The zebrafish book. A guide for the laboratory use of zebrafish (Danio rerio), (4a Ed., Univ. of Oregon Press, Eugene, 2000).

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Ejemplos

La presente invención se describe con referencia a los siguientes ejemplos, que se ofrecen a modo de ilustración y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Se utilizaron técnicas estándar bien conocidas en la técnica o las técnicas descritas específicamente a continuación.

Ejemplo 1: Preparación de oligonucleótidos de ARN bicatenario

Síntesis y purificación de oligonucleótidos

Las moléculas de ARNicD pueden diseñarse para interactuar con varios sitios en el mensaje de ARN, por ejemplo, secuencias diana dentro de las secuencias de ARN descritas en el presente documento. En los agentes ejemplificados actualmente, se seleccionaron 384 secuencias de α -1 antitripsina diana humana para la evaluación (se predijo que una selección de 384 sitios de α -1 antitripsina diana humana se conservarían con los sitios correspondientes en la secuencia de transcripción de α -1 antitripsina de ratón). Las secuencias de una cadena de las moléculas de ARNicD eran complementarias a las secuencias del sitio de α -1 antitripsina diana descritas anteriormente. Las moléculas de ARNicD se sintetizaron químicamente usando los métodos descritos en el presente documento. Generalmente, los constructos de ARNicD se sintetizaron usando métodos de síntesis de oligonucleótidos en fase sólida como se describe para ARNic de 19-23mer (vease por ejemplo Usman et al., patentes de los Estados Unidos Nos. 5.804.683; 5.831.071; 5.998.203; 6.117.657; 6.353.098; 6.362.323; 6.437.117; 6.469.158; Scaringe et al., patentes de los Estados Unidos Nos. 6.111.086; 6.008.400; 6.111.086).

Se sintetizaron cadenas de ARN individuales y se purificaron por HPLC de acuerdo con métodos estándar (Integrated DNA Technologies, Coralville, Iowa). Por ejemplo, los oligonucleótidos de ARN se sintetizaron usando la química de la fosforamida en fase sólida, se desprotegieron y desalaron en columnas ANP-5 (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ) usando técnicas estándar (Damha y Olgivie, 1993, *Methods Mol Biol* 20: 81-114; Wincott et al., 1995, *Nucleic Acids Res* 23: 2677-84). Los oligómeros se purificaron mediante cromatografía líquida de intercambio iónico de alta resolución (IE-HPLC) en una columna Amersham Source 15Q (1,0 cm x 25 cm; Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, N.J.) utilizando un gradiente lineal escalonado de 15 min. El gradiente varió de tampones A:B 90:10 a tampones A:B 52:48, en el que el tampón A era Tris 100 mM pH 8,5 y el tampón B era Tris 100 mM pH 8,5, NaCl 1 M. Las muestras se controlaron a 260 nm y se recogieron los picos correspondientes a las especies de oligonucleótidos de longitud completa, se combinaron, se desalaron en columnas ANP-5 y se liofilizaron.

La pureza de cada oligómero se determinó mediante electroforesis capilar (CE) en un Beckman PACE 5000 (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA). Los capilares de CE tenían un diámetro interior de 100 μ m y contenían gel 100R con ADNmc (Beckman-Coulter). Típicamente, se inyectaron aproximadamente 0,6 nmoles de oligonucleótido en un capilar, se pasaron en un campo eléctrico de 444 V/cm y se detectó mediante absorbancia UV a 260 nm. El tampón de funcionamiento desnaturante Tris-Borato-7M-urea se adquirió de Beckman-Coulter. Se obtuvieron oligorribonucleótidos que tenían al menos un 90% de pureza según lo evaluado por CE para su uso en los experimentos que se describen a continuación. La identidad del compuesto se verificó mediante espectroscopía de masas de tiempo de vuelo de ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF) en una estación de trabajo de biospectrometría Voyager DE^{MR}. (Applied Biosystems, Foster City, California) siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante. Se obtuvieron masas moleculares relativas de todos los oligómeros, a menudo dentro del 0,2% de la masa molecular esperada.

Preparación de Dúplex

Se resuspendieron oligómeros de ARN monocatenario (ARNmc), por ejemplo, a una concentración de 100 μ M en tampón de dúplex que constaba de acetato de potasio 100 mM, HEPES 30 mM, pH 7,5. Se mezclaron cadenas complementarias con sentido y antisentido en cantidades molares iguales para producir una solución final de, por ejemplo, dúplex 50 μ M. Las muestras se calentaron a 100 °C durante 5' en tampón de ARN (IDT) y se dejaron enfriar a temperatura ambiente antes de su uso. Los oligómeros de ARN bicatenario (ARNbc) se almacenaron a -20 °C. Los oligómeros de ARN monocatenario se almacenaron liofilizados o en agua sin nucleasas a -80 °C.

Nomenclatura

En aras de la coherencia, se ha empleado la siguiente nomenclatura en la presente memoria descriptiva. Los nombres dados a los dúplex indican la longitud de los oligómeros y la presencia o ausencia de salientes. Un "25/27" es un dúplex asimétrico que tiene una cadena sentido de 25 bases y una cadena antisentido de 27 bases con una saliente 3' de 2 bases. Un "27/25" es un dúplex asimétrico que tiene una cadena sentido de 27 bases y una cadena antisentido de 25 bases.

Cultivo celular y transfección de ARN

Las células Huh7 se obtuvieron y mantuvieron en DMEM (HyClone) suplementado con suero bovino fetal al 10% (HyClone) a 37 °C bajo 5% de CO₂. Para las transfecciones de ARN, las células se transfectaron con ARNicD a una concentración final de 1 nM, 0,1 nM o 0,03 nM usando Lipofectamine^{MR} RNAiMAX (Invitrogen) y siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, para las transfecciones de 0,1 nM, por ejemplo, del Ejemplo 3 a continuación, se mezcló una alícuota de la solución madre de cada ARNicD con Opti-MEM I (Invitrogen) y Lipofectamine^{MR} RNAiMAX para alcanzar un volumen de 150 μ l (con ARNicD 0,3 nM). La mezcla resultante de 150 μ l se incubó durante 20 min a temperatura ambiente para permitir la formación de complejos de ARNicD:Lipofectamine^{MR}. Mientras tanto, las células diana se tripsinizaron y se resuspendieron en medio. Al final de los 20 min de complejación, se añadieron 50 μ l de la mezcla de ARNicD:RNAiMAX por pocillo en pocillos por triplicado de placas de 96 pocillos. Finalmente, se agregaron 100 μ l de la suspensión celular a cada pocillo (volumen final 150 μ l) y las placas se colocaron en la incubadora durante 24 horas.

Evaluación de la inhibición de la α -1 antitripsina

La eliminación del gen diana de la α -1 antitripsina se determinó mediante qRT-PCR, con valores normalizados a los genes de mantenimiento HPRT y SFRS9, y a las transfecciones con ARNicD de control y/o controles de transfección simulados.

Aislamiento y análisis de ARN

- 5 Se aspiró el medio y se extrajo el ARN total utilizando el kit SV96 (Promega). El ARN total se sometió a transcripción inversa usando SuperscriptII, Oligo dT y hexámeros aleatorios siguiendo las instrucciones del fabricante. Normalmente, el ADNc resultante se analizó mediante qPCR usando cebadores y sondas específicas tanto para el gen de α -1 antitripsina como para los genes humanos HPRT-1 y SFRS9. Se utilizó un ABI 7700 para las reacciones de amplificación. Cada muestra se analizó por triplicado. Los niveles relativos de ARN de α -1 antitripsina se
- 10 normalizaron a los niveles de ARN de HPRT1 y SFRS9 y se compararon con los niveles de ARN obtenidos en muestras de control de transfección.

Ejemplo 2: Inhibición de ARNicD de α -1 antitripsina

- Se diseñaron y sintetizaron moléculas de ARNic que se dirigen a la α -1 antitripsina como se describió anteriormente y se probaron en células Huh7 humanas (alternativamente, se podría haber usado células HepG2 u otras células
- 15 humanas) para su eficacia inhibidora. Para la transfección, los ARNicD hibridados se mezclaron con el reactivo de transfección (Lipofectamine^{MR} RNAiMAX, Invitrogen) y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las células Huh7 (humanas) o AML12 (ratón) (alternativamente, se podrían haber usado células Hepa 1-6 de ratón u otras células de ratón) se tripsinizaron, se resuspendieron en medio y se agregaron a los pocillos (100 μ l por pocillo) para obtener una concentración final de ARNicD de 1 nM en un volumen de 150 μ l. Cada mezcla de transfección de ARNicD se
- 20 se añadió a 3 pocillos para tratamientos de ARNicD por triplicado. Las células se incubaron a 37 °C durante 24 horas en presencia continua de la mezcla de transfección de ARNicD. A las 24 horas, se preparó ARN de cada pocillo de las células tratadas. Los sobrenadantes con las mezclas de transfección se eliminaron y descartaron primero, luego se lisaron las células y se preparó el ARN de cada pocillo. Los niveles de ARN de α -1 antitripsina diana después del tratamiento se evaluaron mediante qRT-PCR para el gen diana de α -1 antitripsina, con valores normalizados a los
- 25 obtenidos para los controles. Se promediaron los datos por triplicado y se determinó el % de error para cada tratamiento. Los datos normalizados se tabularon y representaron gráficamente, y se determinó la reducción del ARNm diana por los ARNicD activos en comparación con los controles (véase la Tabla 22 a continuación y las Figuras 2A a 2D).

Tabla 22: Eficacia inhibidora de α -1 antitripsina de ARNicD ensayados a 1 nM en células Huh7 humanas y células AML12 de ratón

			Huh7 humanas		AML12 de ratón	
			HPRT/SFRS9 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7		HPRT/Rpl23 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7	
			Ensayo de Hs 462-563 (FAM)	Ensayo de Hs 1811-1910 (HEX)	Ensayo de Mm 331-462 (FAM)	Ensayo de Mm 1532-1462 (HEX)
Nombre del dúplex	Ubicación de Mm	Ubicación de Rhesus	% Restante	% Restante	% Restante	% Restante
AAT-364		335				
AAT-366		337				
AAT-367		338	11,5 $\pm$ 8,7	58,7 $\pm$ 22,9		
AAT-368		339	6,9 $\pm$ 14,4	67,2 $\pm$ 28,6		
AAT-369		340	5,3 $\pm$ 21,7	81,5 $\pm$ 25,7		
AAT-370		341	38,2 $\pm$ 15	70,3 $\pm$ 21,6		
AAT-371		342	8,7 $\pm$ 3,2	82 $\pm$ 28,2		
AAT-391		362	9,8 $\pm$ N/A	60,8 $\pm$ N/A		
AAT-392		363				
AAT-393		364				
AAT-394		365	12,3 $\pm$ 13,1	33,8 $\pm$ 29,8		
AAT-395		366	2,6 $\pm$ 3,3	23,6 $\pm$ 7,1		
AAT-475		446	2,5 $\pm$ 10,2	18,8 $\pm$ 3,6		
AAT-477		448	6,7 $\pm$ 11,5	38,1 $\pm$ 13,1		
AAT-480		451	7,2 $\pm$ 8,1	38,9 $\pm$ 14,2		

ES 2 905 257 T3

			Huh7 humanas		AML12 de ratón	
			HPRT/SFRS9 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7		HPRT/Rpl23 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7	
			Ensayo de Hs 462-563 (FAM)	Ensayo de Hs 1811-1910 (HEX)	Ensayo de Mm 331-462 (FAM)	Ensayo de Mm 1532-1462 (HEX)
Nombre del dúplex	Ubicación de Mm	Ubicación de Rhesus	% Restante	% Restante	% Restante	% Restante
AAT-481		452	12,1 ± 6,1	40,7 ± 13,1		
AAT-482		453				
AAT-483		454	10,2 ± 18,9	26,5 ± 21,2		
AAT-484		455	7,2 ± 8,8	22,1 ± 7,7		
AAT-485		456	6,6 ± 9,5	20,6 ± 19,8		
AAT-486		457	1,6 ± 3,3	18,5 ± 5,5		
AAT-487		458	7,8 ± 2,3	33,1 ± 7,9		
AAT-488		459	24,5 ± 7,8	45 ± 12,8		
AAT-489		460	27,4 ± 8,9	54,3 ± 6,1		
AAT-490		461	2,6 ± 27,3	30,7 ± 9,3		
AAT-491		462	2,6 ± 15,9	25 ± 8,2		
AAT-492		463	3,5 ± 5	25,4 ± 6,5		
AAT-493		464	6,6 ± 20,1	34,6 ± 3,8		
AAT-494		465	18,5 ± 5	42,2 ± 8,2		
AAT-495		466	7,2 ± 5	31,3 ± 9,2		
AAT-496		467	1,3 ± 1,7	21,6 ± 5,1		
AAT-497		468	7,3 ± 11,9	30,3 ± 10,9		
AAT-498		469	42,4 ± 4,1	64,8 ± 6,7		
AAT-499		470	40,2 ± 3	59 ± 3,6		
AAT-500		471	7,9 ± 5,6	26,3 ± 3,1		
AAT-501		472	9,4 ± 3,5	31,8 ± 8,6		
AAT-502		473	11,5 ± 10,4	28,5 ± 7,9		
AAT-503		474	21,5 ± 6,4	38,3 ± 11		
AAT-504		475	13,3 ± 7,8	36,1 ± 8,4		
AAT-505	328		17,9 ± 6,6	42,3 ± 3,1	40,4 ± 2,7	43,3 ± 5,2
AAT-506	329		33,5 ± 3,3	54,9 ± 7,5	51,7 ± 7,9	55,8 ± 8,6
AAT-507	330		26,5 ± 3,5	48 ± 3,8	56,8 ± 2,1	59,2 ± 2,9
AAT-508	331		10 ± 5,5	35,3 ± 5,3	26 ± 7,5	30,2 ± 5,5
AAT-509	332		75,6 ± 2,1	98,3 ± 6,2	75,3 ± 5,1	77,3 ± 4
AAT-510		481	88,4 ± 2,1	105,1 ± 3,8		
AAT-512		483	31,6 ± 1,2	62,6 ± 4		
AAT-513		484	13,1 ± 5,5	27,4 ± 2,4		
AAT-515		486	27 ± 6,8	44,9 ± 5,6		
AAT-516		487	43 ± 7	63,6 ± 17,4		
AAT-517		488	22,8 ± 4,9	38,6 ± 4,4		
AAT-518		489	20,7 ± 1,4	37,2 ± 5,8		
AAT-519		490	9,5 ± 7,6	24 ± 2		
AAT-520		491	43,9 ± 1,7	63,8 ± 10,1		
AAT-521		492	7,4 ± 12,8	52,9 ± 15,8		

ES 2 905 257 T3

			Huh7 humanas		AML12 de ratón	
			HPRT/SFRS9 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7		HPRT/Rpl23 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7	
			Ensayo de Hs 462-563 (FAM)	Ensayo de Hs 1811-1910 (HEX)	Ensayo de Mm 331-462 (FAM)	Ensayo de Mm 1532-1462 (HEX)
Nombre del dúplex	Ubicación de Mm	Ubicación de Rhesus	% Restante	% Restante	% Restante	% Restante
AAT-522		493	35,6 ± 4,9	77,6 ± 15,8		
AAT-523		494	48,6 ± 9,4	98,5 ± 17,4		
AAT-524		495	54,9 ± 8,9	122,3 ± 12,2		
AAT-525		496	20,3 ± 28,7	53,4 ± 23,3		
AAT-526		497	5,2 ± 27,3	58,2 ± 7,1		
AAT-527		498	24,4 ± 13,3	81,1 ± 9,9		
AAT-528		499	26,2 ± 13	82,3 ± 6,1		
AAT-529		500	53,4 ± 12,9	91,7 ± 26,6		
AAT-530		501	40,8 ± 14,3	77,3 ± 23,4		
AAT-531		502	22,3 ± 10,5	53 ± 7		
AAT-532		503	11,4 ± 6	39,5 ± 18		
AAT-535		506	50 ± 9,8	59,5 ± 18,1		
AAT-540		511	10,6 ± 6,6	34 ± 15,5		
AAT-541		512	57,2 ± 1,8	82 ± 0,4		
AAT-552		523	10,4 ± 15,3	51,4 ± 7,7		
AAT-555		526	71,2 ± 8,8	96,6 ± 15,2		
AAT-556		527	3,6 ± 12,8	35 ± 11,1		
AAT-557		528	4 ± 11,6	28,5 ± 8,7		
AAT-558		529	12,8 ± 8,2	26,9 ± 5,3		
AAT-579		550	7,9 ± 6,4	32,8 ± 11		
AAT-580		551	28,1 ± 3,4	46,1 ± 5,4		
AAT-581		552	3 ± 14,9	29 ± 13,4		
AAT-582		553	12,5 ± 16	47,8 ± 6,9		
AAT-583		554	5,9 ± 14,5	22,2 ± 26,5		
AAT-584		555	12,9 ± 15	28,6 ± 21,8		
AAT-585		556	31,9 ± 18,8	54,7 ± 23,3		
AAT-586		557	3,3 ± 26,3	28,8 ± 19,8		
AAT-587		558	5,6 ± 24	24,9 ± 31,1		
AAT-632		603	13,7 ± 30,4	35,9 ± 28,4		
AAT-633		604	43,2 ± 7,1	66,4 ± 15,6		
AAT-634		605	17,2 ± 12,5	42,4 ± 7,5		
AAT-637		608	84,6 ± 2,8	89,5 ± 7,6		
AAT-638		609	16,8 ± 10,4	24,1 ± 14,3		
AAT-671		642	39,2 ± 8,7	53 ± 12,8		
AAT-673		644	8 ± 5,1	22,2 ± 6,4		
AAT-674		645	27,9 ± 1,4	39,5 ± 2,4		
AAT-675		646	11,2 ± 5,9	24,4 ± 14,5		
AAT-676		647	92,1 ± 3,2	116,5 ± 5,4		
AAT-734		705	74,3 ± 4,5	94,5 ± 3,5		

ES 2 905 257 T3

			Huh7 humanas		AML12 de ratón	
			HPRT/SFRS9 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7		HPRT/Rpl23 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7	
			Ensayo de Hs 462-563 (FAM)	Ensayo de Hs 1811-1910 (HEX)	Ensayo de Mm 331-462 (FAM)	Ensayo de Mm 1532-1462 (HEX)
Nombre del dúplex	Ubicación de Mm	Ubicación de Rhesus	% Restante	% Restante	% Restante	% Restante
AAT-735		706	8,4 ± 11,2	17,1 ± 21,3		
AAT-736		707	5,1 ± 8,8	9,6 ± 12,1		
AAT-737		708	2,8 ± 12,5	12,9 ± 4,4		
AAT-738		709	8,3 ± 4,9	21 ± 14		
AAT-739		710	75,3 ± 9,1	79,8 ± 15,3		
AAT-740		711	4 ± 4,5	12,6 ± 7,2		
AAT-767		738	3,5 ± 9,2	18,9 ± 12,4		
AAT-768		739	57,5 ± 8,4	79,3 ± 8,9		
AAT-801		772	56,1 ± 5,3	64 ± 5,3		
AAT-802		773	12,8 ± 8,2	31,5 ± 5,5		
AAT-803		774	8,4 ± 22,1	29,2 ± 34,4		
AAT-804		775	42,7 ± 17,7	72,7 ± 17,6		
AAT-805		776	6,7 ± 28	33,3 ± 26,4		
AAT-806		777	13,5 ± 20,9	35,2 ± 11,3		
AAT-807		778	5,8 ± 11,5	32,3 ± 5,8		
AAT-808		779	33,6 ± 6,5	71,8 ± 11,4		
AAT-809		780	30,7 ± 3,3	44,8 ± 5,8		
AAT-810		781	2,5 ± 11,5	16,7 ± 7,5		
AAT-811		782	10,4 ± 6,9	21,5 ± 4,2		
AAT-812		783	2,4 ± 8,3	11,5 ± 6		
AAT-813		784	15,3 ± 5,3	31,1 ± 3,4		
AAT-850		821	28,1 ± 9,1	42,4 ± 7		
AAT-851		822	26,4 ± 3,7	44,6 ± 7,2		
AAT-852		823	22,7 ± 4,3	52,9 ± 9,8		
AAT-853		824	4,2 ± 2,9	13,3 ± 19,9		
AAT-854		825	27,8 ± 6,7	39,1 ± 14,2		
AAT-855		826	6,9 ± 7,4	20,3 ± 17,6		
AAT-856		827	11,3 ± 4,9	20,4 ± 7,4		
AAT-857		828	5,1 ± 4,1	17,9 ± 5,4		
AAT-858		829	8 ± 9,8	16,2 ± 20,5		
AAT-859		830	5 ± 1,9	23 ± 9,3		
AAT-860		831	58,4 ± 4,4	78,7 ± 10,1		
AAT-861		832	83,5 ± 7,1	98,7 ± 4,3		
AAT-862		833	5,5 ± 30,4	22,3 ± 29,8		
AAT-863		834	21,1 ± 15,3	39,2 ± 14,1		
AAT-864		835	72,9 ± 4,5	107,3 ± 7		
AAT-865		836	29,1 ± 17,1	52 ± 16		
AAT-866		837	7,3 ± 15,3	25,3 ± 4,7		
AAT-867		838	32,1 ± 11,2	52,8 ± 9		

ES 2 905 257 T3

			Huh7 humanas		AML12 de ratón	
			HPRT/SFRS9 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7		HPRT/Rpl23 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7	
			Ensayo de Hs 462-563 (FAM)	Ensayo de Hs 1811-1910 (HEX)	Ensayo de Mm 331-462 (FAM)	Ensayo de Mm 1532-1462 (HEX)
Nombre del dúplex	Ubicación de Mm	Ubicación de Rhesus	% Restante	% Restante	% Restante	% Restante
AAT-868		839	43,1 ± 29,3	78,2 ± 17,5		
AAT-869		840	10 ± 2,3	16,1 ± 5,5		
AAT-870		841	23,9 ± 8,7	35,4 ± 8,5		
AAT-871		842	73,3 ± 3,3	85,9 ± 2,6		
AAT-872		843	13,4 ± 2,8	29,7 ± 5,9		
AAT-896		867	5 ± 14,6	20,3 ± 6,8		
AAT-897		868	4,2 ± 18	18,3 ± 10,1		
AAT-898		869	1,5 ± 5,2	13,4 ± 5,1		
AAT-899		870	3,8 ± 28,3	21,7 ± 15,8		
AAT-900		871	4,6 ± 4,9	11,6 ± 8,3		
AAT-901		872	4,4 ± 4	14,8 ± 17,4		
AAT-902		873	5,2 ± 1,4	16,5 ± 0,9		
AAT-903		874	18,3 ± 5,9	35,8 ± 9,1		
AAT-904		875	20,7 ± 3,8	37,2 ± 2,4		
AAT-905		876	4,8 ± 3,3	20,5 ± 5		
AAT-906		877	3,3 ± 8,1	18,4 ± 2,9		
AAT-907		878	11 ± 19,1	36,3 ± 17,4		
AAT-908		879	21,3 ± 19,7	41,2 ± 16,7		
AAT-909		880	7,5 ± 17,9	32,8 ± 9,1		
AAT-910		881	5,7 ± 24,9	28,8 ± 11,8		
AAT-911		882	4,4 ± 30	28,3 ± 27,3		
AAT-912		883	15,1 ± 13,2	36,7 ± 15,3		
AAT-913		884	11,6 ± 18,8	33,9 ± 11,3		
AAT-914		885	26 ± 24	53,8 ± 14,1		
AAT-915		886	30,2 ± 6,8	62,1 ± 10,3		
AAT-916		887	17,6 ± 11	35,3 ± 10,5		
AAT-917		888	10,4 ± 8,7	28,7 ± 12,6		
AAT-918		889	36,6 ± 5,3	53,2 ± 2,8		
AAT-919		890	64,9 ± 1,7	88,7 ± 3,2		
AAT-922		893	11,4 ± 5,9	26,5 ± 4,9		
AAT-924		895	42 ± 4,9	58,2 ± 1,7		
AAT-926		897	102,4 ± 3,3	132 ± 6		
AAT-927		898	113 ± 1,6	143,8 ± 6,1		
AAT-928		899	15,2 ± 37	27,8 ± 23,2		
AAT-929		900	21,5 ± 1,9	38 ± 3,7		
AAT-930		901	49,6 ± 5	60,6 ± 2,3		
AAT-931		902	50,3 ± 6,9	82,5 ± 12,2		
AAT-932		903	77,5 ± 10,1	98 ± 4,3		
AAT-933		904	21,8 ± 7,5	41,2 ± 8,7		

ES 2 905 257 T3

			Huh7 humanas		AML12 de ratón	
			HPRT/SFRS9 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7		HPRT/Rpl23 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7	
			Ensayo de Hs 462-563 (FAM)	Ensayo de Hs 1811-1910 (HEX)	Ensayo de Mm 331-462 (FAM)	Ensayo de Mm 1532-1462 (HEX)
Nombre del dúplex	Ubicación de Mm	Ubicación de Rhesus	% Restante	% Restante	% Restante	% Restante
AAT-934		905	38,3 ± 3,7	55,3 ± 7,5		
AAT-935		906	13 ± 12,7	32,6 ± 7,1		
AAT-968		939	16 ± 14,4	33,2 ± 17,8		
AAT-969		940	104,5 ± 5,3	141,3 ± 4,4		
AAT-970		941	10,9 ± 19,6	26,6 ± 13,8		
AAT-971		942	10,2 ± 11,5	30,8 ± 6,2		
AAT-973		944	52,9 ± 12,8	78 ± 15,9		
AAT-974		945	57,3 ± 8,1	80,5 ± 7,5		
AAT-976		947	71,4 ± 9,7	101 ± 9,8		
AAT-1023		994	17,2 ± 8,5	44,3 ± 10,3		
AAT-1024		995	11,5 ± 6,9	26,6 ± 13		
AAT-1025		996	10,2 ± 7,2	21,2 ± 9,5		
AAT-1026		997	76,8 ± 2,7	98,8 ± 3,2		
AAT-1055		1026	7,6 ± 2,7	22,9 ± 6,8		
AAT-1059	882		93,5 ± 3,4	119,7 ± 8,9	110,7 ± 5	103,7 ± 3,5
AAT-1060	883		25,3 ± 5,5	62,7 ± 5,2	70,8 ± 3,2	61,5 ± 6,9
AAT-1061	884		61,8 ± 2,1	110,2 ± 5,2	98,4 ± 4,2	91,4 ± 2,2
AAT-1062	885		72,2 ± 4,6	90,1 ± 7,3	97 ± 4,3	95,9 ± 3
AAT-1063	886		24,7 ± 5,4	43,5 ± 7,5	62 ± 5,2	63,7 ± 3,1
AAT-1064	887		55,5 ± 7	72,8 ± 4,2	87,6 ± 6,7	90,9 ± 7,1
AAT-1065	888		23,2 ± 5,2	48,1 ± 3	60,8 ± 2,1	67,4 ± 2,9
AAT-1066		1037	9,1 ± 3,2	24,6 ± 3		
AAT-1067		1038	12,8 ± 3,9	32 ± 7,5		
AAT-1068		1039	47 ± 7,5	62,7 ± 6,9		
AAT-1069		1040	8,2 ± 9,1	28,5 ± 10,8		
AAT-1070		1041	11 ± 4,6	20,8 ± 19,1		
AAT-1072		1043	65,1 ± 2,4	77,9 ± 5,5		
AAT-1073		1044	15 ± 7,9	26,7 ± 3,8		
AAT-1074		1045	47,7 ± 1,1	71,1 ± 1,1		
AAT-1075		1046	20,2 ± N/A	29,7 ± N/A		
AAT-1076		1047	82,6 ± 1,9	94,9 ± 2,1		
AAT-1077		1048	11,9 ± 2,6	26 ± 7,8		
AAT-1078		1049	16,6 ± 3,6	42,5 ± 1,3		
AAT-1079		1050	40,3 ± 13,8	74,4 ± 8,2		
AAT-1080		1051	21,9 ± 7,7	60 ± 12,9		
AAT-1081		1052	43,5 ± 15,7	64,8 ± 13,4		
AAT-1083		1054	87,1 ± 9,3	124,7 ± 12,6		
AAT-1095		1066	15,3 ± 16,2	44,6 ± 23,1		
AAT-1096		1067	5,1 ± 17,4	34,2 ± 27,5		

ES 2 905 257 T3

			Huh7 humanas		AML12 de ratón	
			HPRT/SFRS9 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7		HPRT/Rpl23 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7	
			Ensayo de Hs 462-563 (FAM)	Ensayo de Hs 1811-1910 (HEX)	Ensayo de Mm 331-462 (FAM)	Ensayo de Mm 1532-1462 (HEX)
Nombre del dúplex	Ubicación de Mm	Ubicación de Rhesus	% Restante	% Restante	% Restante	% Restante
AAT-1097		1068	53,1 ± 9,1	76,4 ± 17,7		
AAT-1099		1070	99,1 ± 4,1	119,5 ± 11,4		
AAT-1100		1071	74,9 ± 4,7	95,6 ± 6,9		
AAT-1101		1072	39,8 ± 6,8	55,1 ± 13,9		
AAT-1102		1073	18,5 ± 1,6	30,8 ± 4,8		
AAT-1103		1074	35,9 ± 4,2	47,3 ± 3,7		
AAT-1104		1075	8,3 ± 5,7	25,9 ± 11,5		
AAT-1105		1076	9,5 ± 4,3	19,6 ± 9,1		
AAT-1108		1079	7,6 ± 5,1	26,1 ± 2,7		
AAT-1113		1084	91,1 ± 2,1	85,4 ± 7,8		
AAT-1114		1085	56 ± 4,3	74,3 ± 4,8		
AAT-1115		1086	13,1 ± 11,6	25,4 ± 21		
AAT-1116		1087	5,8 ± 4,2	20,6 ± 13		
AAT-1117		1088	15 ± 11,5	30 ± 18,1		
AAT-1118		1089	6.619.5	17,9 ± 10,8		
AAT-1138		1109	36,3 ± 3,5	42 ± 5,4		
AAT-1139		1110	27 ± 6,7	45,7 ± 3,4		
AAT-1140		1111	100,4 ± 6,2	105,5 ± 3,6		
AAT-1141		1112	16,7 ± 32,6	47 ± 34,4		
AAT-1142		1113	18,9 ± 16,5	68,8 ± 12,2		
AAT-1143		1114	10,1 ± 16	33,1 ± 21,4		
AAT-1144		1115	19,7 ± 19,6	55,4 ± 31,2		
AAT-1145		1116	31,4 ± 18,7	55,3 ± 26,9		
AAT-1165		1136	41,6 ± 16,7	53,6 ± 15,3		
AAT-1166		1137	12,5 ± 15,7	45,6 ± 19		
AAT-1167		1138	76,7 ± 4,5	92 ± 5,4		
AAT-1168		1139	29,2 ± 6	53,4 ± 17,4		
AAT-1169		1140	57.7 ± 5	75,2 ± 5		
AAT-1170		1141	2,8 ± 8,7	26,3 ± 21,9		
AAT-1171		1142	2,2 ± 6,8	30,1 ± 10,2		
AAT-1172		1143	9,5 ± 6,4	23,2 ± 16,1		
AAT-1173		1144	21 ± 5,1	36,4 ± 2,8		
AAT-1174		1145	10,5 ± 1,5	38,3 ± 10,5		
AAT-1175		1146	9 ± 3,1	40,9 ± 1,4		
AAT-1176		1147	16,4 ± 18,4	36 ± 25,5		
AAT-1232		1203	18,8 ± 11,6	36,5 ± 9,2		
AAT-1233		1204	2,2 ± 6,4	15,4 ± 5,5		
AAT-1234		1205	3,8 ± 7	15,8 ± 7,1		
AAT-1235		1206	3,7 ± 10,8	22,8 ± 20,1		

ES 2 905 257 T3

			Huh7 humanas		AML12 de ratón	
			HPRT/SFRS9 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7		HPRT/Rpl23 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7	
			Ensayo de Hs 462-563 (FAM)	Ensayo de Hs 1811-1910 (HEX)	Ensayo de Mm 331-462 (FAM)	Ensayo de Mm 1532-1462 (HEX)
Nombre del dúplex	Ubicación de Mm	Ubicación de Rhesus	% Restante	% Restante	% Restante	% Restante
AAT-1236		1207	6,3 ± 2,3	21,1 ± 11,2		
AAT-1237		1208	7,6 ± 12,7	30,3 ± 31,2		
AAT-1238		1209	52,8 ± 2,4	66,6 ± 9,6		
AAT-1239		1210	9,1 ± 5,7	38,7 ± 8,6		
AAT-1240		1211	15 ± 13,9	41,8 ± 23,3		
AAT-1279		1250	8,7 ± 24,8	32,1 ± 24,3		
AAT-1280		1251	11,3 ± 22,1	47,7 ± 19,8		
AAT-1281		1252	56,5 ± 14,5	83,6 ± 15,6		
AAT-1283		1254	69,8 ± 5,1	78,6 ± 7,8		
AAT-1284		1255	89,3 ± 8	116,1 ± 5,9		
AAT-1286		1257	6,6 ± 1,8	46,4 ± 5,7		
AAT-1296	1119		85,8 ± 5,4	107,3 ± 5	77,8 ± 1,4	80,1 ± 3,4
AAT-1297	1120		85,6 ± 14,2	104,2 ± 11,6	94,4 ± 5,7	97,5 ± 3,5
AAT-1298	1121		94,6 ± 10,8	125,2 ± 7,3	80,7 ± 5,1	85 ± 6,5
AAT-1324		1295	49,8 ± 10	64,3 ± 13,8		
AAT-1325		1296	38,5 ± 5,8	54 ± 10,6		
AAT-1326		1297	6,7 ± 5,4	27,7 ± 9,4		
AAT-1336		1307	19,5 ± 4,6	38,1 ± 15,1		
AAT-1337		1308	34,1 ± 3,6	53,1 ± 3		
AAT-1338		1309	78 ± 6,4	82,4 ± 2,6		
AAT-1339		1310	8,4 ± 5,3	37,6 ± 14,8		
AAT-1348		1319	22,6 ± 4,9	49 ± 5,3		
AAT-1352		1323	19,9 ± 2,3	35,9 ± 15,2		
AAT-1353		1324	3,4 ± 6,3	18,8 ± 8		
AAT-1354	1180		37,9 ± 5,6	65,9 ± 12,6	64,8 ± 3,3	68,4 ± 5,5
AAT-1355	1181		30,3 ± 6,8	51,4 ± 9,7	52,5 ± 10,6	65,7 ± 4
AAT-1356	1182		39,7 ± 2,6	55,8 ± 5,6	53,4 ± 2,1	58,4 ± 5,7
AAT-1357	1183		22,5 ± 5,4	36,6 ± 3,1	34,3 ± 8	41,9 ± 5,5
AAT-1358	1184		22,7 ± 8,1	41,2 ± 10,2	33,6 ± 2,4	41,9 ± 4,3
AAT-1359	1185		46,2 ± 4,9	59,5 ± 8,1	24,7 ± 16,2	27,5 ± 15,8
AAT-1360	1186		7,7 ± 2,9	28,3 ± 8,3	19,9 ± 7,7	22,7 ± 4,6
AAT-1361	1187		11,1 ± 6	29 ± 1,2	14,5 ± 6	17,8 ± 9,9
AAT-1390		1361	55,2 ± 4,2	72,7 ± 9		
AAT-1391		1362	18,9 ± 5,7	44 ± 8,8		
AAT-1392		1363	15,8 ± 2,4	31,8 ± 8,1		
AAT-1393		1364	66 ± 3,8	74,4 ± 2,7		
AAT-1394		1365	54,5 ± 3,9	70,2 ± 7,5		
AAT-1395		1366	11,7 ± 5,9	50,8 ± 8,4		
AAT-1404		1375	45,9 ± 11,7	71,1 ± 12,5		

ES 2 905 257 T3

			Huh7 humanas		AML12 de ratón	
			HPRT/SFRS9 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7		HPRT/Rpl23 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7	
			Ensayo de Hs 462-563 (FAM)	Ensayo de Hs 1811-1910 (HEX)	Ensayo de Mm 331-462 (FAM)	Ensayo de Mm 1532-1462 (HEX)
Nombre del dúplex	Ubicación de Mm	Ubicación de Rhesus	% Restante	% Restante	% Restante	% Restante
AAT-1405		1376	47,3 ± 24,1	75,8 ± 30,3		
AAT-1406		1377	11,6 ± 37	33,5 ± 21,1		
AAT-1407		1378	24,1 ± 27,7	52,6 ± 26,2		
AAT-1408		1379	10,4 ± 29,8	32,9 ± 25,7		
AAT-1409		1380	56,7 ± 17,7	72,6 ± 20,1		
AAT-1410		1381	75,9 ± 8,6	107,5 ± 5,6		
AAT-1411		1382	18,4 ± 6,2	58,8 ± 11,5		
AAT-1412		1383	27,7 ± 23,1	44,4 ± 16,4		
AAT-1413		1384	48,7 ± 3,8	66 ± 6,3		
AAT-1414		1385	62,3 ± 9,1	72,2 ± 7,8		
AAT-1415		1386	62,6 ± 5,1	82,8 ± 3,5		
AAT-1416		1387	2,6 ± 4,7	19,3 ± 2,7		
AAT-1442		1413	5,6 ± 8,9	24,5 ± 8,6		
AAT-1443		1414	3,4 ± 13,6	25,6 ± 16,4		
AAT-1444		1415	12,3 ± 7,4	40,7 ± 11,7		
AAT-1445		1416	2,5 ± 6	20,5 ± 11,8		
AAT-1446		1417	12,8 ± 9,3	19,6 ± 16,4		
AAT-1447		1418	8,5 ± 12	25,5 ± 13,5		
AAT-1448		1419	2,4 ± 5,9	18,6 ± 14,5		
AAT-1449		1420	2,2 ± 4,6	15,9 ± 6,8		
AAT-1450		1421	2,1 ± 8,5	17,2 ± 6		
AAT-1451		1422	4,5 ± 5,8	23,3 ± 7		
AAT-1452		1423	26,9 ± 2,1	56,7 ± 12,5		
AAT-1453		1424	3,5 ± 26	53,5 ± 29,2		
AAT-1454		1425	4,7 ± 21,9	39,8 ± 22,4		
AAT-1455		1426	7,7 ± 38,9	39,7 ± 43,7		
AAT-1456		1427	7,4 ± 22,9	41,7 ± 20,3		
AAT-1457		1428	7,5 ± 27,6	47,5 ± 29,3		
AAT-1458		1429	6,1 ± 20,3	53,2 ± 7,5		
AAT-1459	1430	3,2 ± 10,6	41,1 ± 19,7			
AAT-1460	1431	6,3 ± 14,8	40,8 ± 5,9			
AAT-1461	1432	2,5 ± 12,5	32,9 ± 8,8			
AAT-1462	1433	1,8 ± 4,4	23,4 ± 14,5			
AAT-1463	1434	1,9 ± 4,7	23,8 ± 10,3			
AAT-1464	1435	1,9 ± 6,8	19,5 ± 23			
AAT-1465	1436	1,7 ± 13,1	18,5 ± 14,5			
AAT-1466	1437	9,3 13,9	30,5 ± 3,5			
AAT-1467	1438	56,6 ± 2,2	70,4 ± 3,6			
AAT-1468	1439	6,2 ± 3,7	44,2 ± 4,3			

ES 2 905 257 T3

			Huh7 humanas		AML12 de ratón	
			HPRT/SFRS9 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7		HPRT/Rpl23 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7	
			Ensayo de Hs 462-563 (FAM)	Ensayo de Hs 1811-1910 (HEX)	Ensayo de Mm 331-462 (FAM)	Ensayo de Mm 1532-1462 (HEX)
Nombre del dúplex	Ubicación de Mm	Ubicación de Rhesus	% Restante	% Restante	% Restante	% Restante
AAT-1469	1440	3,7 ± 5,8	37,7 ± 8,2			
AAT-1470	1441	3,2 ± 6,5	23,7 ± 4,2			
AAT-1471	1442	1,6 ± 13,5	18 ± 31,3			
AAT-1472	1443	1,3 ± 12,3	17,8 ± 15,1			
AAT-1473	1444	2,8 ± 10,1	23,4 ± 10,2			
AAT-1474	1445	4,5 ± 4,2	23,7 ± 4,2			
AAT-1475	1446	11,1 7,4	45,6 ± 10,6			
AAT-1476	1447	7,1 ± 4,8	38,8 ± 5,9			
AAT-1477	1448	2,8 ± 2,8	25,1 ± 9,6			
AAT-1478	1449	5,2 ± 25,2	38,5 ± 24,7			
AAT-1479	1450	13,3 ± 23,3	27,8 ± 11,5			
AAT-1480	1451	35,7 ± 22,6	62,7 ± 29,2			
AAT-1481	1452	5,4 ± 18,5	32 ± 18,6			
AAT-1482	1453	6,9 ± 22,6	24,8 ± 20,7			
AAT-1483	1454	12,4 ± 10,4	44 ± 21,5			
AAT-1484	1455	50,9 ± 4,9	59 ± 10,9			
AAT-1485	1456	73,7 ± 7,7	84,2 ± 2			
AAT-1486	1457	13,7 ± 3,7	25,1 ± 8,4			
AAT-1487	1458	11,7 ± 9,5	20,9 ± 9,1			
AAT-1488	1459	3,5 ± 8,4	13,8 ± 5,8			
AAT-1489	1460	3,3 ± 5	15,1 ± 7,1			
AAT-1490	1461	10,2 ± 3,6	25,5 ± 13,5			
AAT-1491	1462	10 ± 5,7	23,2 ± 2,6			
AAT-1492	1463	23,8 ± 4,8	42,2 ± 4			
AAT-1493	1464	26,7 ± 4,5	44,3 ± 16,9			
AAT-1494	1465	30,4 ± 3,7	37,1 ± 4,5			
AAT-1495	1466	7,1 ± 4,2	19,4 ± 13,2			
AAT-1496	1467	17,6 ± 4,7	29,6 ± 2,5			
AAT-1497	1468	17,3 ± 5,1	21,6 ± 10,9			
AAT-1499	1470	106,7 ± 10,4	81,1 ± 5			
AAT-1501	1472	38 ± 2,1	38,7 ± 2,9			
AAT-1502		1473	10,5 ± 5	26,5 ± 6,1		
AAT-1503		1474	39,4 ± 7,1	52,6 ± 14,8		
AAT-1504		1475	9,1 ± 6,3	26,6 ± 17,1		
AAT-1505		1476	7,4 ± 12	20,3 ± 9,8		
AAT-1506		1477	60,9 ± 5,5	81,5 ± 2,5		
AAT-1507		1478	3,9 ± 10,2	23,4 ± 10,9		
AAT-1508		1479	5,4 ± 16,3	21,5 ± 22		
AAT-1509		1480	12,7 ± 10,6	29,2 ± 25		

			Huh7 humanas		AML12 de ratón	
			HPRT/SFRS9 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7		HPRT/Rpl23 normalizado; frente a NC1, NC5, NC7	
			Ensayo de Hs 462-563 (FAM)	Ensayo de Hs 1811-1910 (HEX)	Ensayo de Mm 331-462 (FAM)	Ensayo de Mm 1532-1462 (HEX)
Nombre del dúplex	Ubicación de Mm	Ubicación de Rhesus	% Restante	% Restante	% Restante	% Restante
AAT-1510		1481	5,7 ± 2,4	25,4 ± 27		
AAT-1511		1482	15,7 ± 4,6	24 ± 8,5		
AAT-1512		1483	57,5 ± 4,2	58,6 ± 7,8		
AAT-1513		1484	6 ± 3,2	19,1 ± 7,2		
AAT-1514		1485	21,7 ± 7,2	28,8 ± 10,7		
AAT-1515		1486	72,4 ± 1,1	71,8 ± 0,6		
AAT-1516		1487	18,3 ± 4,5	29,9 ± 8		
AAT-1517		1488	6,6 ± 1	24,8 ± 2,4		
AAT-2872			122,6 ± 2,1	21,8 ± 15,2		
AAT-2880			104,5 ± 7,5	20,2 ± 16,1		
AAT-3167			96,3 ± 2,3	20,8 ± 8,4		
AAT-3169			90,4 ± 4,9	18,4 ± 5,9		
AAT-3170			86,8 ± 8,8	25,7 ± 12,5		
AAT-3172			93 ± 1,8	20,2 ± 3,2		
AAT-3175			85,6 ± 1,6	15,1 ± 3,5		
AAT-3180			90,2 ± 4,3	23,8 ± 5		
AAT-3181			114,4 ± 4,1	28,7 ± 6,1		
AAT-3182			114,2 ± 10,8	31,1 ± 2,6	109,1 ± 7,2	

Ejemplo 3: Inhibición de ARNicD de α -1 antitripsina - Cribado secundario

Luego se examinaron 96 ARNicD asimétricos (96 dirigidos a la α -1 antitripsina de Hs, 7 de los cuales también se dirigieron a la α -1 antitripsina de Mm) del experimento anterior en un ensayo secundario ("Fase 2"), y los resultados de dichos ensayos se presentaron en forma de histograma en las Figuras 3A a 3H. Específicamente, se evaluaron los 96 ARNicD asimétricos seleccionados de aquellos probados anteriormente para la inhibición de α -1 antitripsina humana a 1 nM, 0,1 nM y 0,03 nM en el ambiente de las células Huh7 humanas (Figuras 3A a 3D). Estos 96 ARNicD asimétricos también se evaluaron para determinar la inhibición de la α -1 antitripsina de ratón a 1 nM, 0,1 nM y 0,03 nM en el entorno de las células AML12 de ratón (Figuras 3E a 3H). Como se muestra en las Figuras 3A a 3D, la mayoría de los ARNicD asimétricos exhibieron de manera reproducible eficiencias inhibitoras de α -1 antitripsina humana significativas a concentraciones sub-nanomolares cuando se ensayaron en el entorno de células Huh7. Además, como se muestra en las Figuras 3E a 3H, se identificó un número limitado de ARNicD asimétricos que poseían una eficacia inhibitora significativa de α -1 antitripsina de ratón a concentraciones sub-nanomolares cuando se ensayaron en el entorno de células AML12 de ratón.

Ejemplo 4: Las formas modificadas de ARNicD dirigidos a α -1 antitripsina redujeron los niveles de α -1 antitripsina *in vitro*

Veinticuatro ARNicD dirigidos a α -1 antitripsina del cribado inicial anterior (AAT-486, -490, -496, -508, -810, -898, -899, -911, -1069, -1360, -1361, -1449, -1450, -1453, -1458, -1459, -1460, -1461, -1462, -1463, -1465, -1471, -1476 y -1477) se prepararon con patrones de modificación de cadena guía y pasajera de 2'-O-metilo como se muestra en los esquemas de la Figura 4A (con patrones de modificación de la cadena individual mostrados de forma aislada en la Figura 4B; las modificaciones incluyeron las cadenas pasajeras modificadas "M107" y los patrones de modificación de la cadena guía descritos anteriormente "M8", "M17", "M35" y "M48"). Para cada una de las veinticuatro secuencias de ARNicD, se analizaron los ARNicD que poseían cada uno de los cuatro patrones de modificación de la cadena guía M8, M17, M35 y M48 para determinar la inhibición de α -1 antitripsina en células Huh7 humanas a concentraciones de 1,0 nM, 0,1 nM y 0,03 nM en el entorno de las células Huh7. Los resultados de estos experimentos se presentan como histogramas en las Figuras 4C a 4F. En general, las veinticuatro secuencias de ARNicD exhibieron una tendencia hacia una eficacia reducida de la inhibición de la α -1 antitripsina a medida que aumentaba el grado de modificación de

2'-O-metilo de la cadena guía. Sin embargo, para todas las secuencias ARNicD examinadas, se pudo identificar un patrón de modificación que permitió que el ARNicD conservara una eficacia inhibidora significativa de la α -1 antitripsina *in vitro*. También fue notable que varios de estos ARNicD (por ejemplo, AAT-486, AAT-490, AAT-899, AAT-911, AAT-1361, AAT-1458, AAT-1459, AAT-1460, AAT-1462, AAT-1463, AAT-1465 y AAT-1477) exhibieron una eficacia inhibidora robusta de α -1 antitripsina incluso en los estados más altamente modificados examinados. Por lo tanto, dichas secuencias de ARNicD modificadas altamente activas poseían patrones de modificación que se cree que son capaces de estabilizar dichos ARNicD y/o reducir la inmunogenicidad de dichos ARNicD cuando se administran terapéuticamente a un sujeto *in vivo*.

Ejemplo 5: Formas adicionales de ARNicD dirigidos a α -1 antitripsina que poseen modificaciones tanto de la cadena guía como de la cadena pasajera redujeron los niveles de α -1 antitripsina *in vitro*

Se prepararon dieciséis ARNicD dirigidos a α -1 antitripsina de los experimentos anteriores (AAT-490, AAT-496, AAT-810, AAT-898, AAT-899, AAT-1360, AAT-1361, AAT-1450, AAT-1453, AAT-1458, AAT-1459, AAT-1461, AAT-1462, AAT-1463, AAT-1471 y AAT-1477) con patrones de modificación de la cadena pasajera y guía de 2'-O-metilo como se representa más arriba y en las Figuras 5A a 5C (incluidos los patrones de modificación de la cadena pasajera "SM14", "SM24", "SM107", "SM250", "SM251" y "SM252" y los patrones de modificación de la cadena guía "M48", "M8" y "M17"). Para cada una de las dieciséis secuencias de ARNicD, los ARNicD que poseen cada uno de los seis patrones de modificación de la cadena pasajera M14, M24, M107, M250, M251 y M252 y un patrón de modificación de la cadena guía preferida (seleccionado entre los patrones de modificación de la cadena guía M48, M8 y M17) se ensayaron para determinar la inhibición de α -1 antitripsina en células Huh7 humanas a concentraciones de 1,0 nM, 0,1 nM y 0,03 nM (30 picomolar) en el entorno de las células Huh7. Los resultados de estos experimentos se presentan como histogramas en las Figuras 5D a 5H. Para todas las secuencias de ARNicD examinadas, se pudo identificar al menos un dúplex que posee una modificación extensa de las cadenas guía y pasajera que permitieron que el ARNicD retenga una eficacia inhibidora significativa de la α -1 antitripsina *in vitro*. Fue notable que muchos de estos ARNicD (por ejemplo, AAT-898, AAT-899, AAT-1461, AAT-1462, AAT-1463, AAT-1471 y AAT-1477) exhibieron una sólida eficacia inhibidora de α -1 antitripsina en todos los estados examinados. Tales secuencias de ARNicD modificado altamente activas poseen patrones de modificación que se cree que son capaces de estabilizar dichos ARNicD y/o reducir la inmunogenicidad de dichos ARNicD cuando se administran terapéuticamente a un sujeto *in vivo*.

Ejemplo 6: Síntesis y prueba de formas extendidas de cadena sencilla de ARNbc dirigidos a α -1 antitripsina

También se sintetizaron los siguientes ARNbc dirigidos a α -1 antitripsina y poseían extensiones 5' monocatenarias de la cadena guía (como también se muestra en la Figura 6A):

AAT-490-M250-ExM8

5'— UCCAACAGCACCAAUAUCUUCUUct — 3' (SEQ ID NO: 2077)
3'— UCAGGUUGUCGUGGUAUAAGAAAGAUAGCUAUCGT— 5' (SEQ ID NO: 3493)

AAT-899-M252-ExM17

5'— UUUUUGCUCUGGUGAAUUACAUCtt — 3' (SEQ ID NO: 73)
3'— UCAAAAACGAGACCACUAAUGUAGAAUAGCUAUCGT— 5' (SEQ ID NO: 3494)

AAT-1361-M250-ExM48

5'— AGGCUGUGCUGACCAUCGACGAGa — 3' (SEQ ID NO: 134)
3'— AUUCCGACACGACUGGUAGCUGCUCUUAGCUAUCGT— 5' (SEQ ID NO: 3495)

AAT-1462-M24-ExM17

5'-CCCUUUGUCUUCUUAAUGAUUGAaac-3' (SEQ ID NO: 1787)
3'— UUGGGAAACAGAAAGAAUACUAACUUGUAGCUAUCGT— 5' (SEQ ID NO: 3496)

AAT-1462-M252-ExM17

5'-CCCUUUGUCUUCUUAAUGAUUGAaac-3' (SEQ ID NO: 1787)
3'— UUGGGAAACAGAAAGAAUACUAACUUGUAGCUAUCGT- 5' (SEQ ID NO: 3496)

AAT-1463-M251-ExM48

5'— CCUUUGUCUUCUUAAUGAUUGAAca — 3' (SEQ ID NO: 1788)
3'— UGGGAAACAGAAAGAAUACUAACUUGUAGCUAUCGT— 5' (SEQ ID NO: 3497)

AAT-1471-M250-ExM48

5'-UUCUUAAUGAUUGAACAAAAUACca-3' (SEQ ID NO: 1796)

3'— AGAAGAAUUACUAACUUGUUUUUAGGUUAGCUAUCGT— 5' (SEQ ID NO: 3498)

AAT-1477-M251-ExM48

5'-AUGAUUGAACAAAAUAACCAAGUCtc-3' (SEQ ID NO: 1802)

3'— AUUACUAACUUGUUUUUAGGUUCAGAGUAGCUAUCGT- 5' (SEQ ID NO: 3499)

en las que un subrayado indica un ARN de 2'-O-metilo y "**A**" en negrita, la cursiva indica un residuo de 2'-fluoroadenina.

Las formas "extendidas monocatenarias" (o "extendidas mc") anteriores de los ARNbc de la invención también se probaron para determinar la actividad de eliminación de α -1 antitripsina en células Huh7 y, como se muestra en la Figura 6B, todas exhibieron eficacia inhibidora robusta de α -1 antitripsina, con todos los valores de CI_{50} en el intervalo de 0,1 a 20 pM, y el valor de CI_{50} medido más bajo de 0,1 pM obtenido para el ANbc extendido AAT-1477-M251-ExM48 (denominado como "SERPINA1 1477-M251-ExM48" en la Figura 6B). También se espera que cada una de estas formas extendidas de ANbc muestre una falta de inmunogenicidad (por ejemplo, no induzca efectivamente un efecto o efectos de IFN y/o PKR) cuando se administran *in vivo* y/o en un modelo *in vitro* o sistema de ensayo para predecir o evaluar la inmunogenicidad *in vivo*, probablemente atribuible al enmascaramiento proporcionado por las modificaciones presentes dentro de las extensiones monocatenarias de estas secuencias de ARNbc. Dichas secuencias de ARNbc poseen patrones de modificación que se cree que son capaces de estabilizar dichos ARNbc y/o reducir la inmunogenicidad de dichos ARNbc, incluso para ARNbc de tal longitud, cuando se administran terapéuticamente a un sujeto *in vivo*.

Ejemplo 7: Evaluación de la eficacia de los ARNbcD dirigidos a α -1 antitripsina *in vivo*

Se examina la capacidad de ciertos ARNbcD dirigidos a α -1 antitripsina activos para reducir los niveles de α -1 antitripsina en un ratón, opcionalmente un modelo de ratón de enfermedad hepática. Los animales se distribuyen al azar y se asignan a grupos de acuerdo con los niveles de los marcadores. La dosificación de animales con nanopartículas lipídicas (LNP) que contienen ARNbcD (opcionalmente, se emplea una formulación de LNP denominada EnCore-2072) se inicia el día 0. A los animales se les administra una dosis de 5 mg/kg iv, tres veces por semana x 2 (6 dosis en total). Los animales se sacrifican 48 horas después de la última dosis. El hígado se secciona y pesa, y se evalúan los niveles de α -1 antitripsina (opcionalmente, para un modelo de ratón de una enfermedad o trastorno hepático, se evalúa el grado de reducción y/o prevención de la enfermedad o trastorno).

Ejemplo 8: Indicaciones

El actual conjunto de conocimientos sobre la investigación de la α -1 antitripsina indica la necesidad de métodos para analizar la actividad de la α -1 antitripsina y de compuestos que puedan regular la expresión de la α -1 antitripsina para la investigación, el diagnóstico y el uso terapéutico. Como se describe en el presente documento, las moléculas de ácido nucleico de la presente invención pueden usarse en ensayos para diagnosticar estados de enfermedad relacionados con los niveles de α -1 antitripsina. Además, las moléculas de ácido nucleico se pueden usar para tratar el estado patológico relacionado con la mala regulación de α -1 antitripsina, los niveles, etc.

Los trastornos y estados patológicos particulares que pueden asociarse con la modulación de la expresión de α -1 antitripsina incluyen, pero no se limitan a, enfermedad hepática crónica, inflamación hepática, cirrosis, fibrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

Se pueden combinar o usar otros agentes terapéuticos junto con las moléculas de ácido nucleico (por ejemplo moléculas de ARNbc) de la presente invención. Los expertos en la técnica reconocerán que otros compuestos y terapias usados para tratar las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento pueden combinarse con las moléculas de ácido nucleico de la presente invención (por ejemplo moléculas de ANic) y, por lo tanto, están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, para la terapia de combinación, los ácidos nucleicos de la invención se pueden preparar de al menos dos formas. Primero, los agentes se combinan físicamente en una preparación de ácido nucleico y otro agente, tal como una mezcla de un ácido nucleico de la invención encapsulado en liposomas y otro agente en una solución para administración intravenosa, en la que ambos agentes están presentes en una forma terapéuticamente eficaz (*por ejemplo*, el otro agente en solución para administrar 1000-1250 mg/m²/día y el ácido nucleico asociado a liposomas de la invención en la misma solución para administrar 0,1-100 mg/kg/día). Alternativamente, los agentes se administran por separado pero simultánea o sucesivamente en sus respectivas dosis efectivas (por ejemplo, 1000-1250 mg/m²/d de otro agente y de 0,1 a 100 mg/kg/día de ácido nucleico de la invención).

Ejemplo 9: Estabilidad en suero para ARNbcD

Se evalúa la estabilidad en suero de los agentes de ARNbcD a través de incubación de agentes de ARNbcD en suero bovino fetal al 50% durante varios periodos de tiempo (hasta 24 h) a 37 °C. Se extrae el suero y se separan los ácidos nucleicos en una PAGE no desnaturizante al 20% y se puede visualizar con tinción de Gelstar. Se evalúan los niveles relativos de protección frente a la degradación de nucleasas para ARNbcD (opcionalmente con y sin modificaciones).

Ejemplo 10: Usos diagnósticos

Las moléculas de ARNiC_D de la invención se pueden usar en una variedad de aplicaciones de diagnóstico, tal como en la identificación de dianas moleculares (por ejemplo, ARN) en una variedad de aplicaciones, por ejemplo, en escenarios clínico, industrial, ambiental, agrícola y/o de investigación. Tal uso diagnóstico de moléculas de ARNiC_D implica la utilización de sistemas de ARNi reconstituidos, por ejemplo, utilizando lisados celulares o lisados celulares parcialmente purificados. Las moléculas de ARNiC_D de esta invención pueden usarse como herramientas de diagnóstico para examinar la deriva genética y las mutaciones dentro de las células enfermas. La estrecha relación entre la actividad de ARNiC_D y la estructura del ARN de α -1 antitripsina diana permite la detección de mutaciones en una región de la molécula de α -1 antitripsina, que altera el apareamiento de bases y la estructura tridimensional del ARN del α -1 antitripsina diana. Mediante el uso de múltiples moléculas de ARNiC_D descritas en esta invención, se pueden mapear los cambios de nucleótidos, que son importantes para la estructura y función del ARN *in vitro*, así como en células y tejidos. La escisión de ARN de α -1 antitripsina diana con moléculas de ARNiC_D puede usarse para inhibir la expresión génica y definir el papel de productos génicos específicos en la progresión de una enfermedad o trastorno asociado a α -1 antitripsina. De esta manera, se pueden definir otras dianas genéticas como importantes mediadores de la enfermedad. Estos experimentos conducirán a un mejor tratamiento de la progresión de la enfermedad al brindar la posibilidad de terapias de combinación (por ejemplo, múltiples moléculas de ARNiC_D dirigidas a diferentes genes, moléculas de ARNiC_D acopladas con inhibidores de moléculas pequeñas conocidas o tratamiento intermitente con combinaciones de moléculas de ARNiC_D y/u otras moléculas químicas o biológicas). Otros usos *in vitro* de las moléculas de ARNiC_D de esta invención son bien conocidos en la técnica e incluyen la detección de la presencia de ARN asociados con una enfermedad o afección relacionada. Dicho ARN se detecta determinando la presencia de un producto de escisión después del tratamiento con un ARNiC_D usando metodologías estándar, por ejemplo, transferencia de emisión por resonancia de fluorescencia (FRET).

En un ejemplo específico, se utilizan para el ensayo moléculas de ARNiC_D que escinden sólo formas de tipo silvestre, mutantes o polimórficas del ARN de α -1 antitripsina diana. Las primeras moléculas de ARNiC_D (es decir, aquellas que escinden solo formas de tipo silvestre del ARN de α -1 antitripsina diana) se utilizan para identificar el ARN de α -1 antitripsina de tipo silvestre presente en la muestra y las segundas moléculas de ARNiC_D (es decir, aquellas que escinden solo formas mutantes o polimórficas de ARN diana) se utilizan para identificar el ARN de α -1 antitripsina mutante o polimórfico en la muestra. Como controles de reacción, los sustratos sintéticos de ARN de α -1 antitripsina de tipo silvestre y mutante o polimórfico son escindidos por ambas moléculas de ARNiC_D para demostrar las eficiencias relativas de ARNiC_D en las reacciones y la ausencia de escisión de las especies de ARN de α -1 antitripsina de ARN "no dirigidas". Los productos de escisión de los sustratos sintéticos también sirven para generar marcadores de tamaño para el análisis de ARN de α -1 antitripsina de tipo silvestre y mutante en la población de la muestra. Por lo tanto, cada análisis requiere dos moléculas de ARNiC_D, dos sustratos y una muestra desconocida, que se combinan en seis reacciones. La presencia de productos de escisión se determina usando un ensayo de protección de RNasa de modo que los fragmentos de escisión y de longitud completa de cada ARN de α -1 antitripsina se puedan analizar en un carril de un gel de poliacrilamida. No es absolutamente necesario cuantificar los resultados para comprender mejor la expresión de ARN de α -1 antitripsina mutantes o polimórficos y el riesgo putativo de cambios fenotípicos asociados a α -1 antitripsina en las células diana. La expresión de ARNm de α -1 antitripsina cuyo producto proteico está implicado en el desarrollo del fenotipo (es decir, relacionada/asociada con la enfermedad) es adecuada para establecer el riesgo. Si se usan sondas de actividad específica comparable para ambos transcritos, entonces una comparación cualitativa de los niveles de ARN de α -1 antitripsina es adecuada y disminuye el coste del diagnóstico inicial. Las proporciones de forma polimórfica o mutante más alta con respecto a tipo silvestre se correlacionan con un riesgo más alto si los niveles de ARN de α -1 antitripsina se comparan cualitativa o cuantitativamente.

La presente memoria descriptiva enseña a un experto en la técnica a probar varias combinaciones y/o sustituciones de modificaciones químicas descritas en el presente documento para generar constructos de ácido nucleico con actividad mejorada para mediar la actividad de ARNi. Tal actividad mejorada puede comprender estabilidad mejorada, biodisponibilidad mejorada y/o activación mejorada de respuestas celulares que median ARNi. Por lo tanto, los ejemplos específicos descritos en este documento no son limitantes y un experto en la técnica puede apreciar fácilmente que se pueden probar combinaciones específicas de las modificaciones descritas en este documento sin una experimentación indebida para identificar moléculas de ARNiC_D con actividad mejorada de ARNi.

REIVINDICACIONES

1. Un ARN bicatenario (ARNbc) que comprende una cadena sentido y una cadena antisentido, en el que
 - (i) la cadena antisentido tiene 19-35 nucleótidos de longitud y es complementaria a una secuencia diana contigua de ARNm de α -1 antitripsina de 19 nucleótidos de longitud como se establece en la SEQ ID NO: 1547;
 - (ii) el ARNbc comprende uno o más nucleótidos modificados y
 - (iii) el extremo terminal 3' de la cadena sentido está unido al extremo terminal 5' de la cadena antisentido por un tetrabucle de nucleótidos monocatenario,
- de manera que el ARNbc es capaz de reducir la expresión del ARNm de α -1 antitripsina cuando se introduce en una célula de mamífero.
2. Un ARNbc de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cadena sentido y la cadena antisentido forman un dúplex de modo que la cadena antisentido comprende una saliente de dos nucleótidos en su extremo 3'.
3. Un ARNbc de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el tetrabucle es un bucle monocatenario que tiene la secuencia de GAAA.
4. Un ARNbc de cualquier reivindicación anterior que contiene al menos un enlace fosforotioato.
5. Un ARNbc de cualquiera reivindicación anterior en el que uno o más nucleótidos modificados contiene o contienen una modificación 2', preferiblemente en el que dichos uno o más nucleótidos modificados se seleccionan entre nucleótidos de 2'-O-metilo y un nucleótido de 2'-fluoro.
6. Un ARNbc de cualquier reivindicación anterior que está unido a una fracción de GalNAc.
7. Un ARNbc de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la cadena antisentido no es un ácido nucleico monocatenario continuo sino que incluye una discontinuidad en un sitio escindido por una enzima Dicer cuando el ARNbc se introduce en una célula de mamífero.
8. Una composición farmacéutica que comprende un ARNbc de cualquier reivindicación anterior y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Un ARNbc de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en terapia reduciendo la expresión de ARNm de α -1 antitripsina.

Figura 2A

La eliminación de A1AT en Células Huh7, Normalizada para Hs HPRT 517-591 (FAM)
y Hs SFRS9 594-690 (HEX) vs Control de M107-M49INC1, Control de M107-M49INC5,
Control de M107-M49INC7

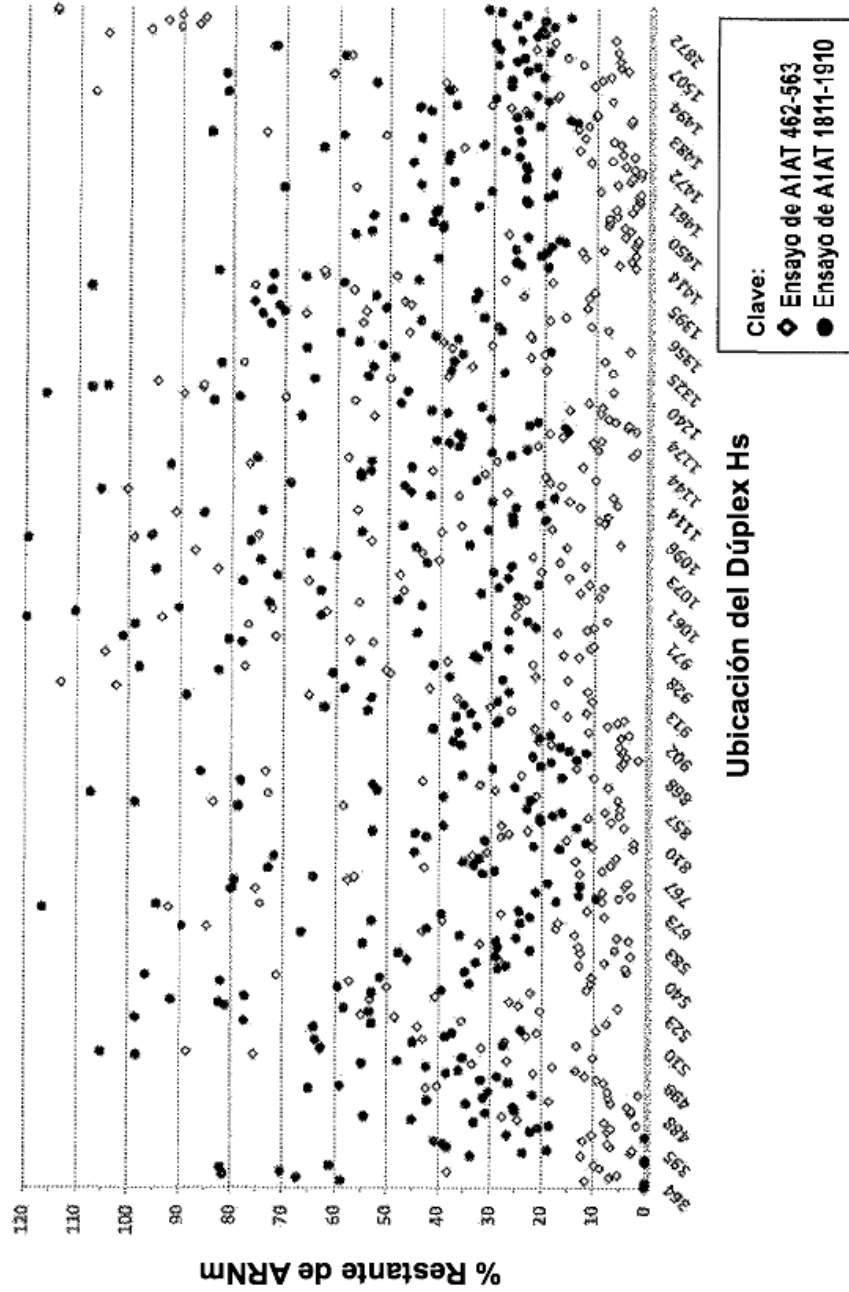
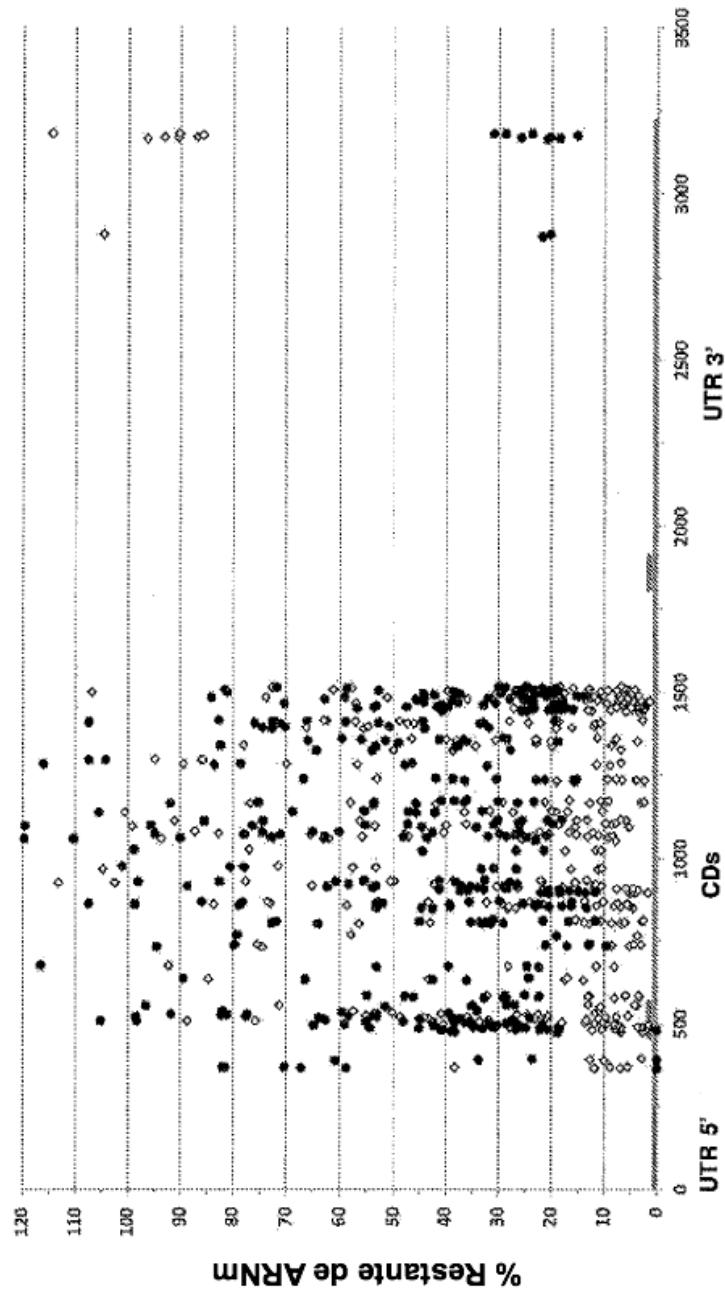


Figura 2B

La eliminación de A1AT en Células Huh7, Normalizada para Hs HPRT 517-591 (FAM)
y Hs SFRS9 594-690 (HEX) vs Control de M107-M49INC1, Control de M107-M49INC5,
Control de M107-M49INC7



Ubicación del Dúplex Hs

Clave:
 ◆ Ensayo de A1AT 462-563
 ● Ensayo de A1AT 1811-1910

Figura 2C

La eliminación de A1AT en células AML12, Normalizadas para Mm HPRT 576-664 (HEX)
y Mm RPL23 139-249 (FAM) vs Control de M107-M49INC1, Control de M107-M49INC5,
Control de M107-M49INC7

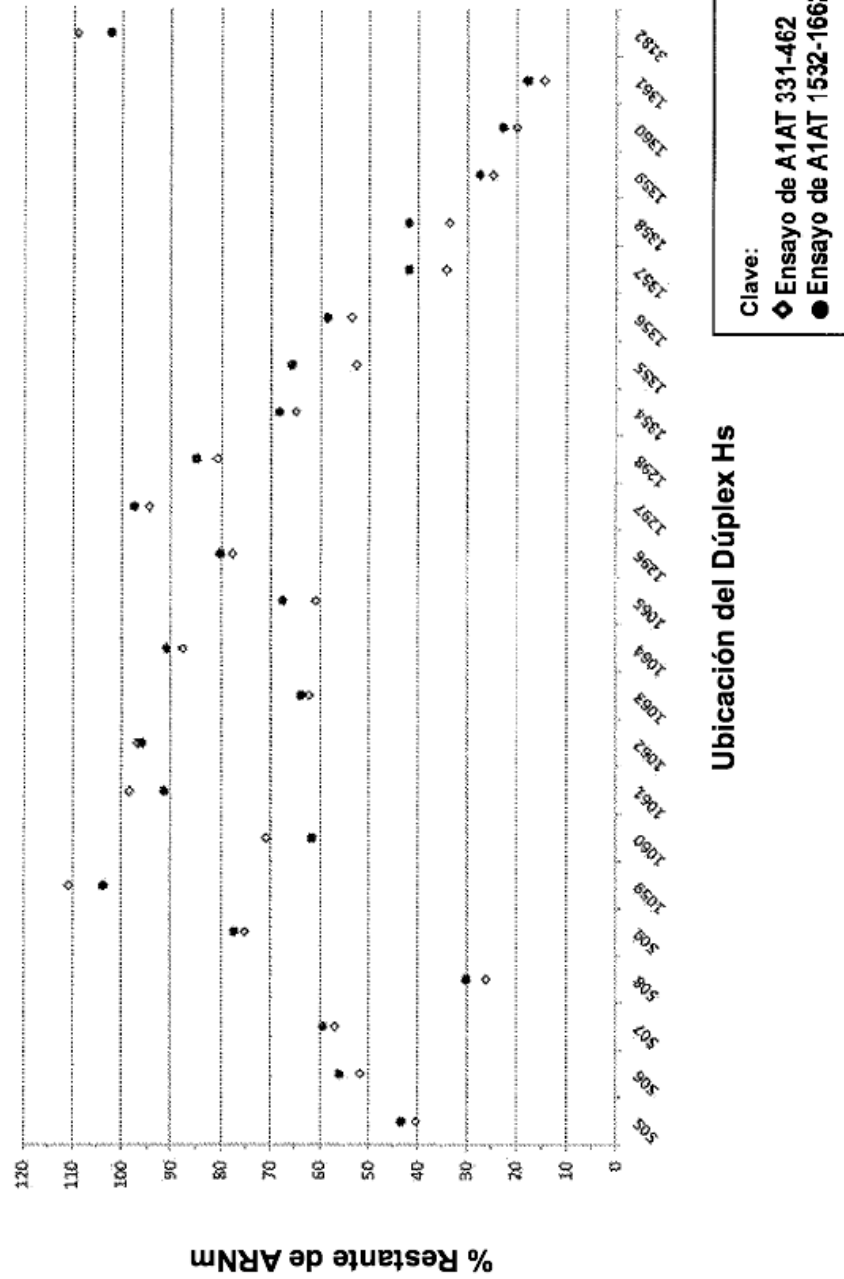


Figura 2D

La eliminación de A1AT en células AML12, Normalizadas para Mm HPRT 576-664 (HEX)
y Mm RPL23 139-249 (FAM) vs Control de M107-M49INC1, Control de M107-M49INC5,
Control de M107-M49INC7

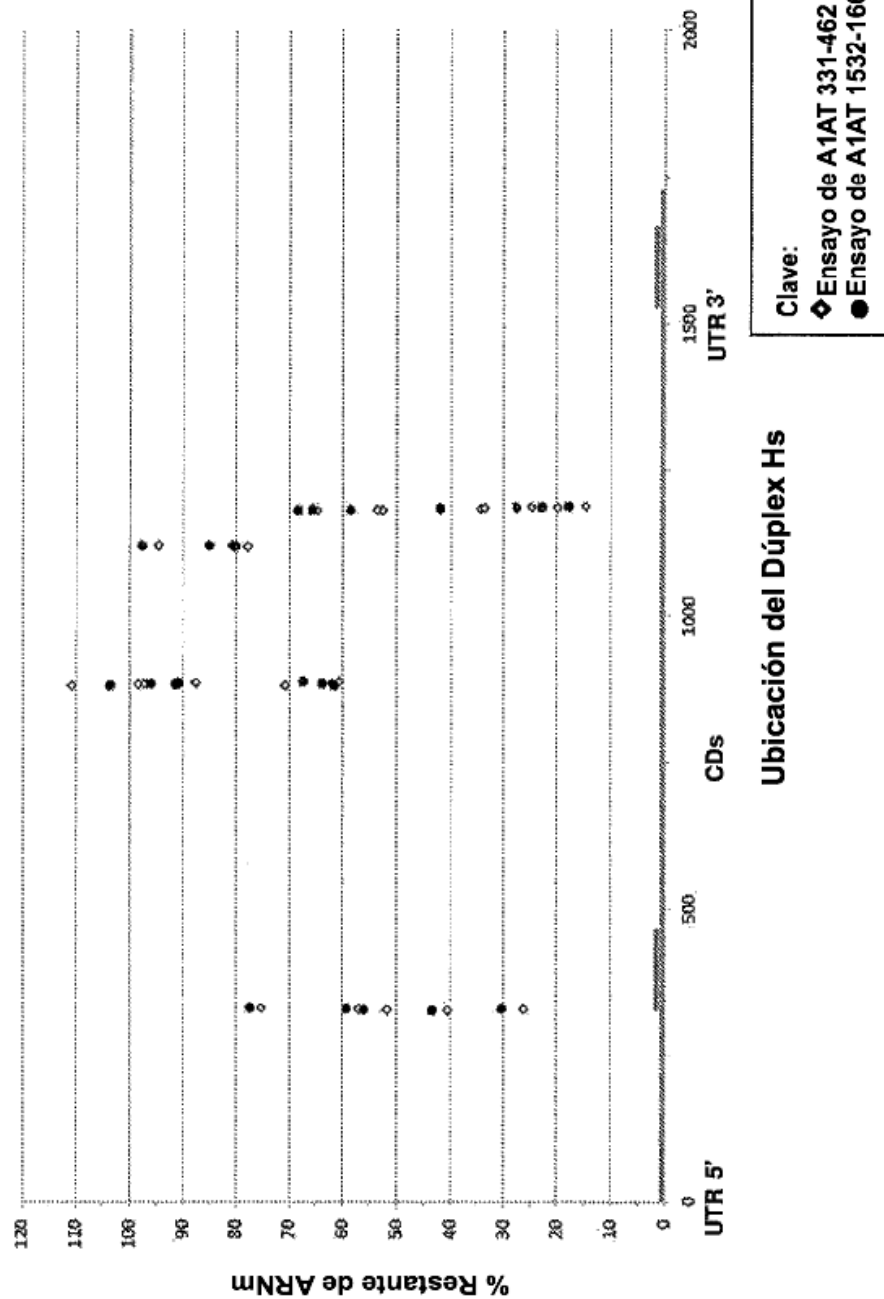


Figura 3A

Células humanas (Huh7) con eliminación de ARNm de α -1 antitripsina humana - Fase 2
Normalizado para Hs HPRT (517-591, FAM) y Hs SFRS9 (594-690, HEX); vs NC1, NC5, NC7

Ensayo

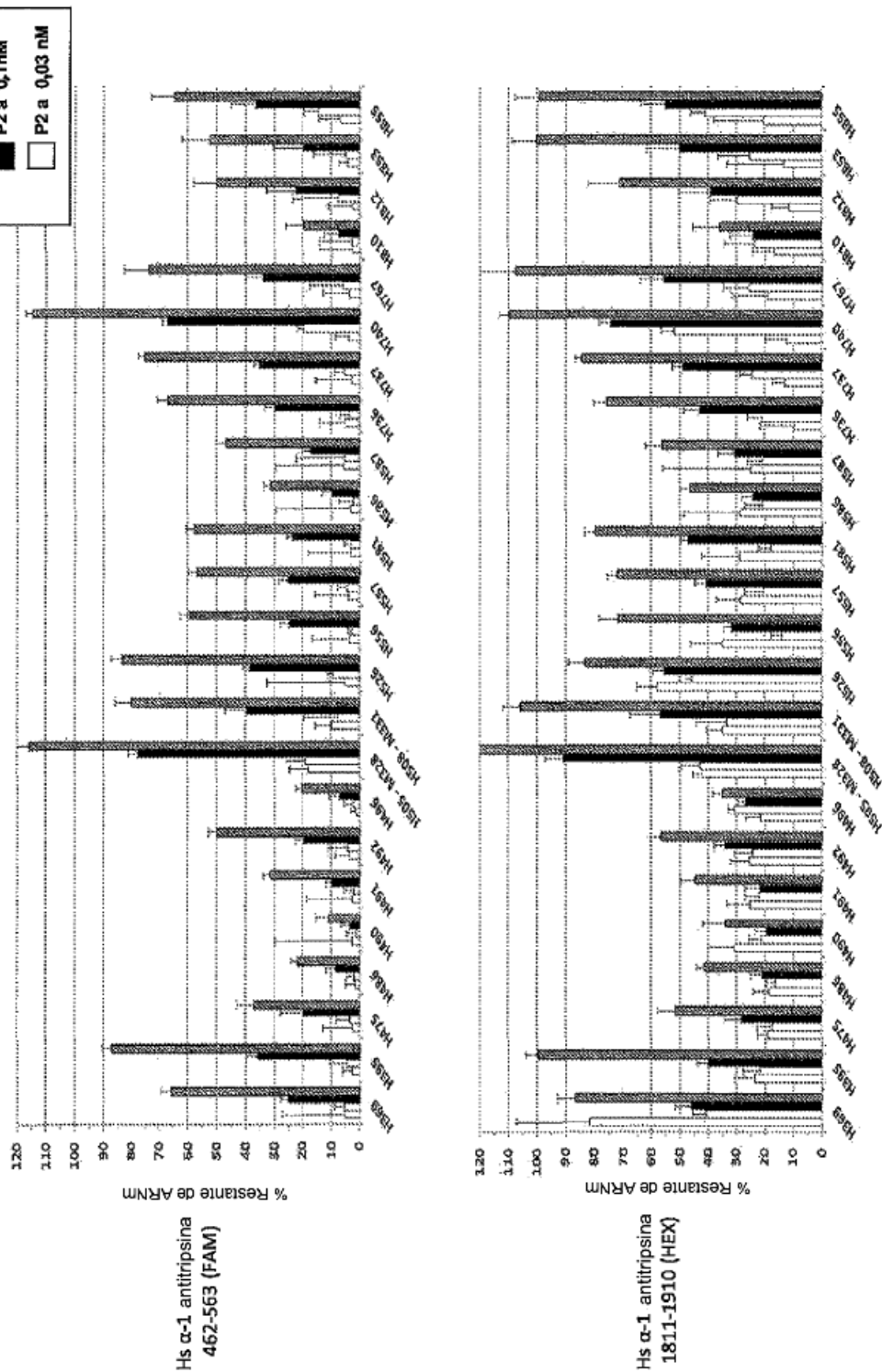
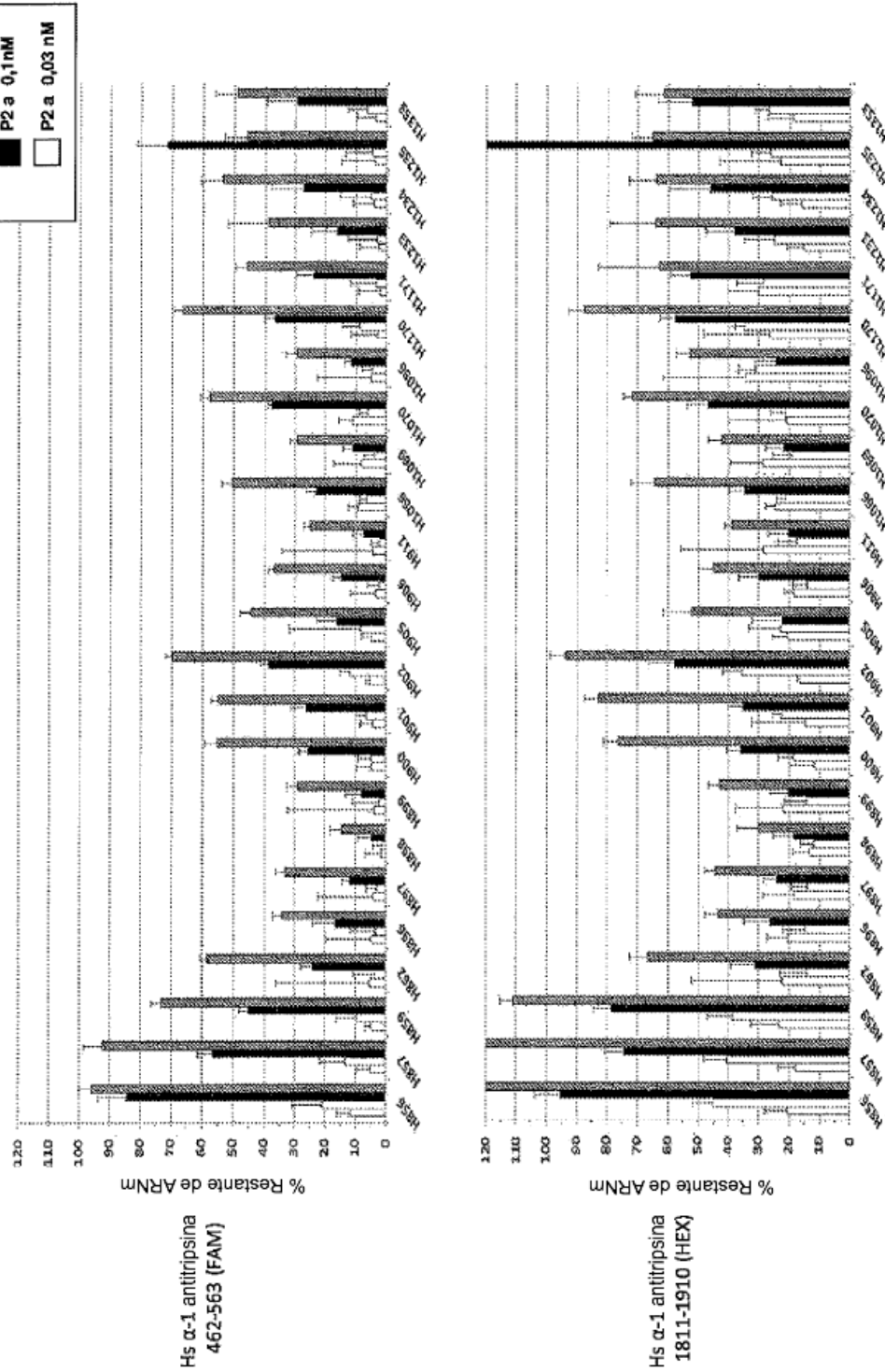


Figura 3B

Células humanas (Huh7) con eliminación de ARNm de α -1 antitripsina humana - Fase 2
Normalizado para Hs HPRT (517-591, FAM) y Hs SFRS9 (594-690, HEX); vs NC1, NC5, NC7

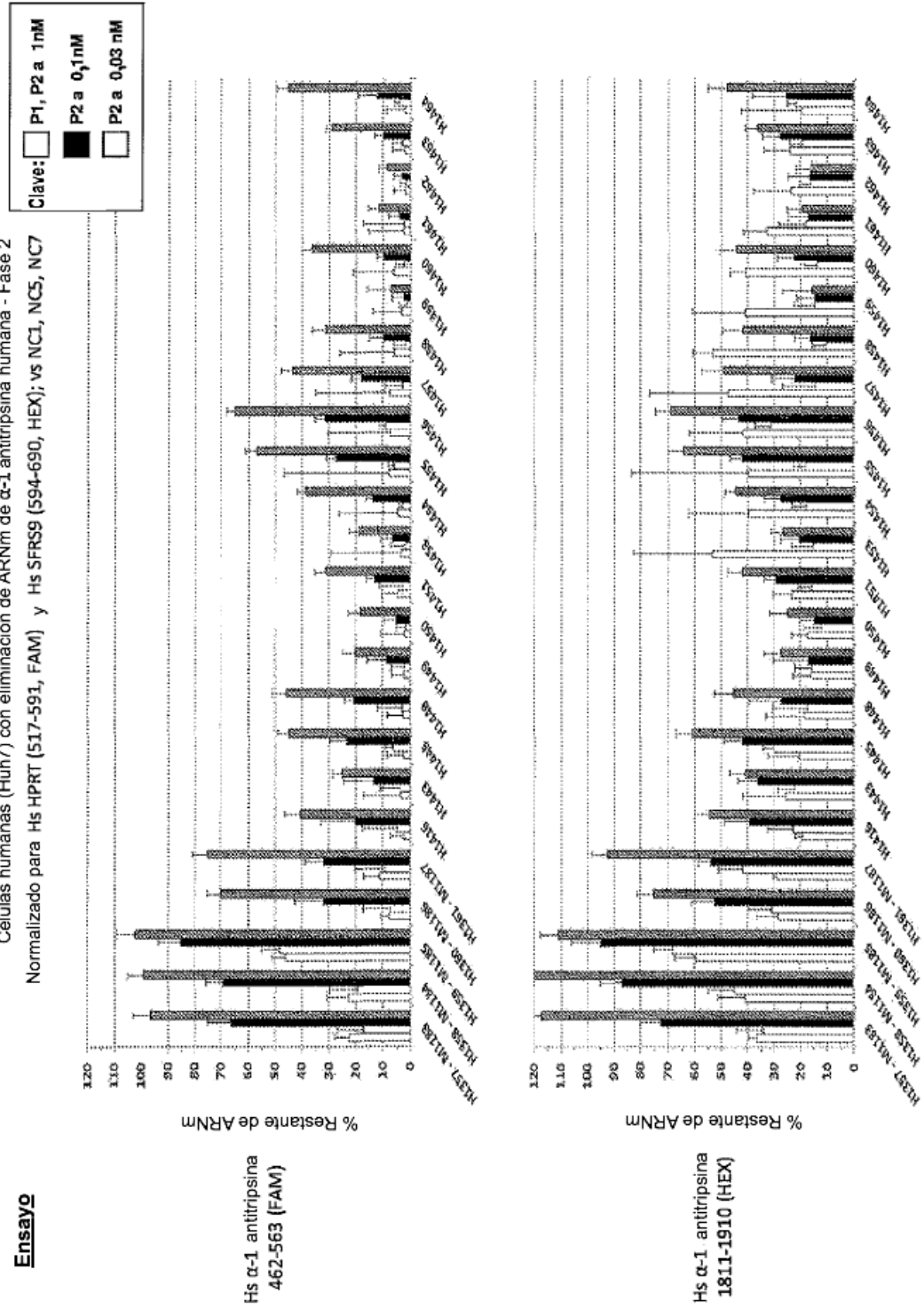
Ensayo



Ensayo

Figura 3C

Células humanas (Huh7) con eliminación de ARNm de α -1 antitripsina humana - Fase 2 Normalizado para Hs HPRT (517-591, FAM) y Hs 5FRS9 (594-690, HEX); vs NC1, NC5, NC7



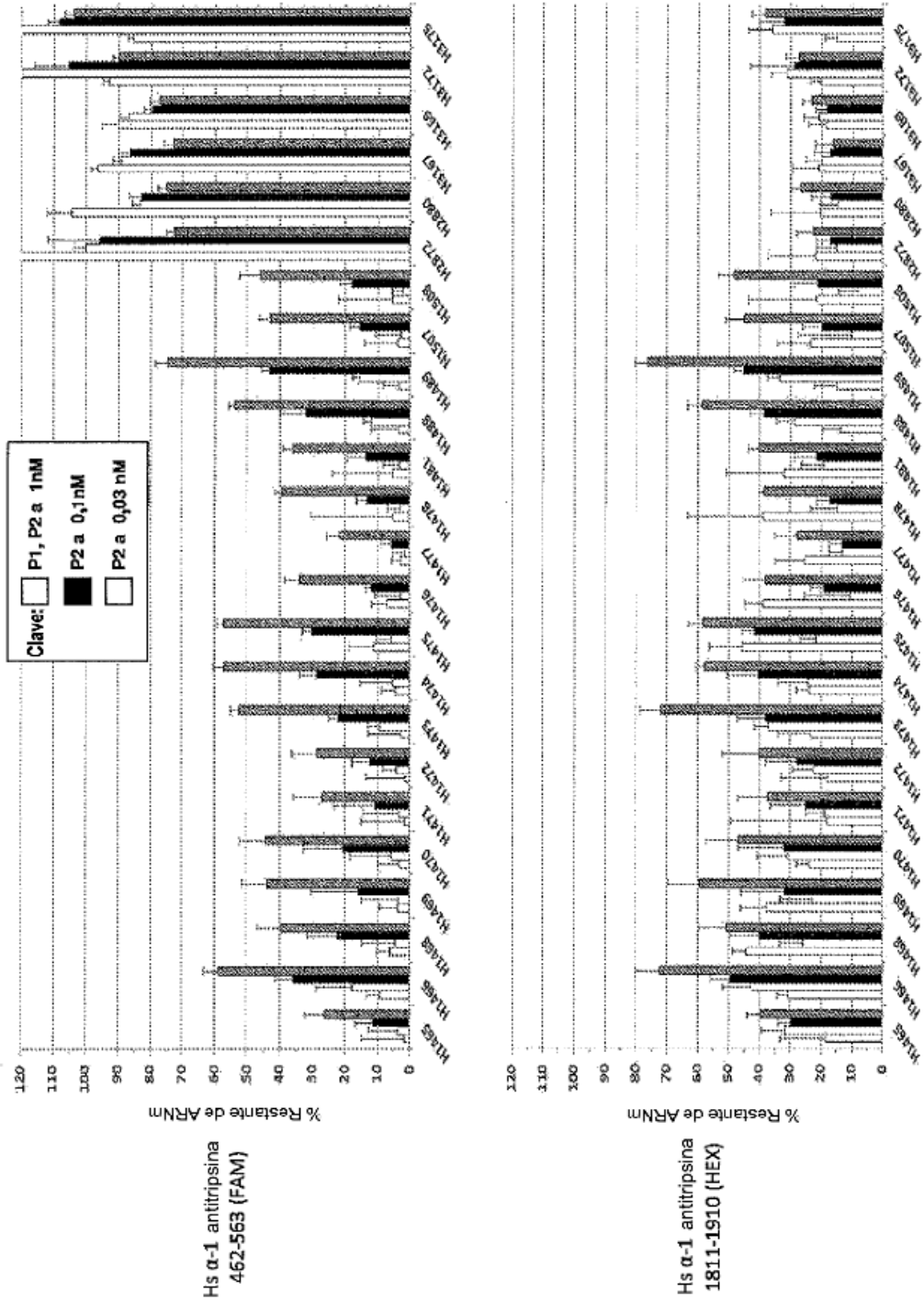


Figura 3E

Ensayo

Células de ratón (AML12) con eliminación de ARNm de α -1 antitripsina de ratón - Fase 2
Normalizado para Mm HPRT (576-604, HEX) y Mm RPL23 (139-249, FAM); vs NC5, NC7

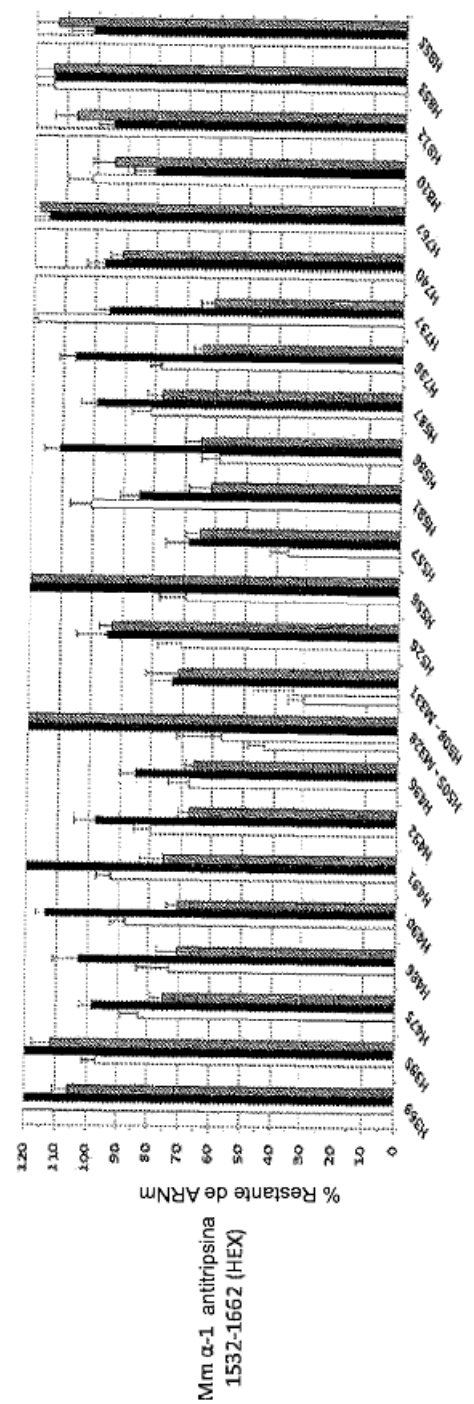
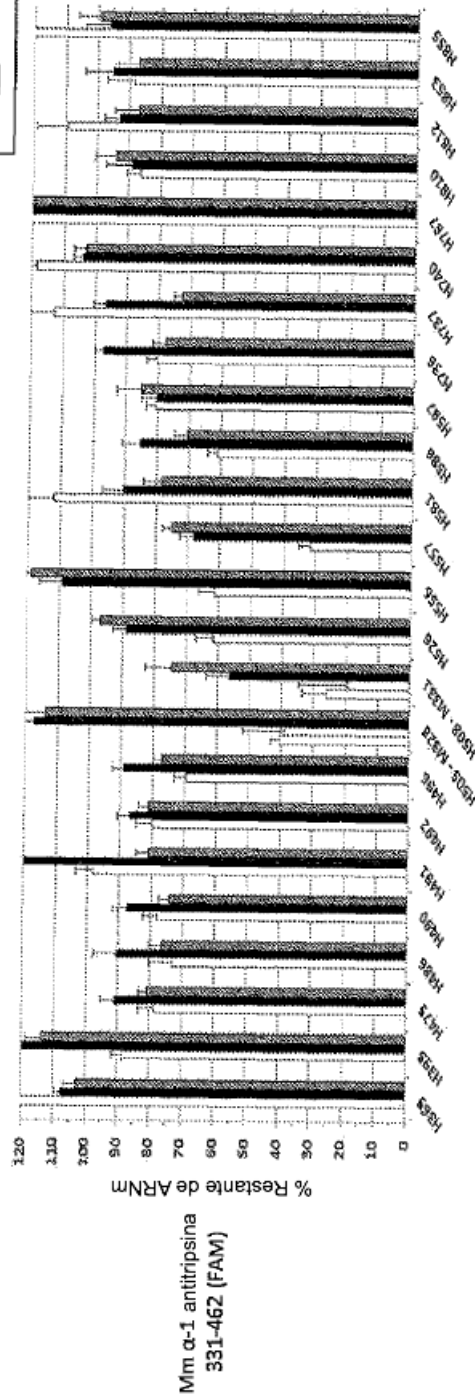
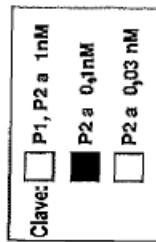


Figura 3F

Ensayo

Células de ratón (AML12) con eliminación de ARNm de α -1 antitripsina de ratón - Fase 2 Normalizado para Mm HPRT (576-604, HEX) y Mm RPL23 (139-249, FAM); vs NC5, NC7

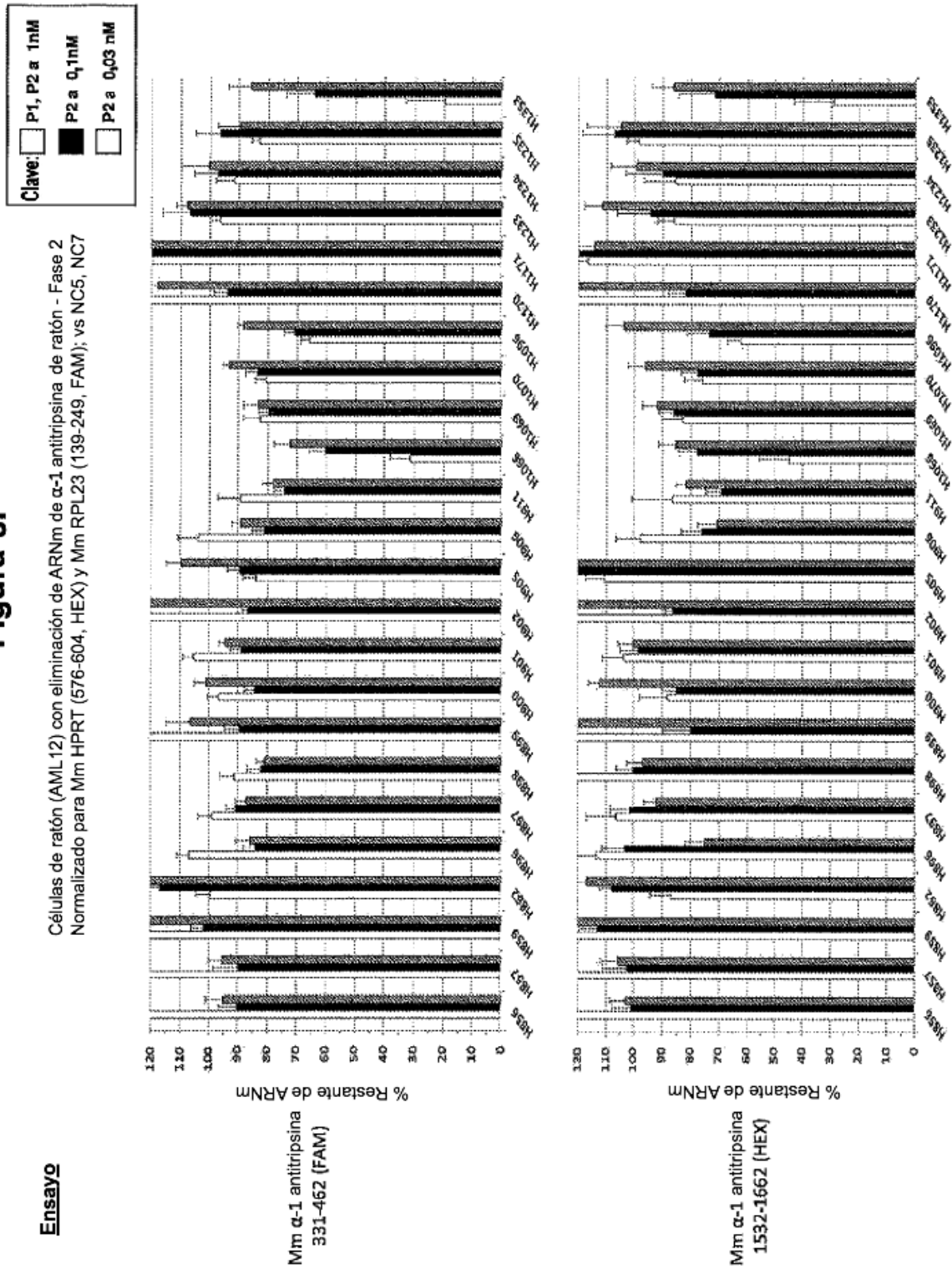
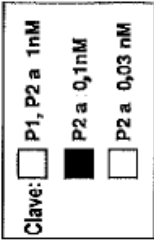


Figura 3G



Células de ratón (AML12) con eliminación de ARNm de α -1 antitripsina de ratón - Fase 2
Normalizado para Mm HPRT (576-604, HEX) y Mm RPL23 (139-249, FAM); vs NC5, NC7

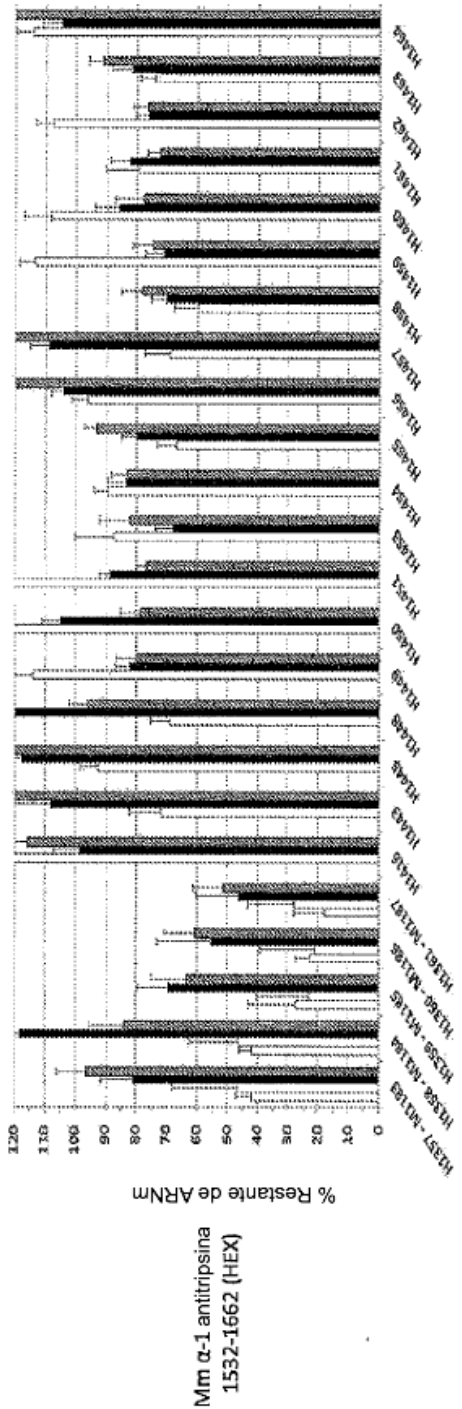
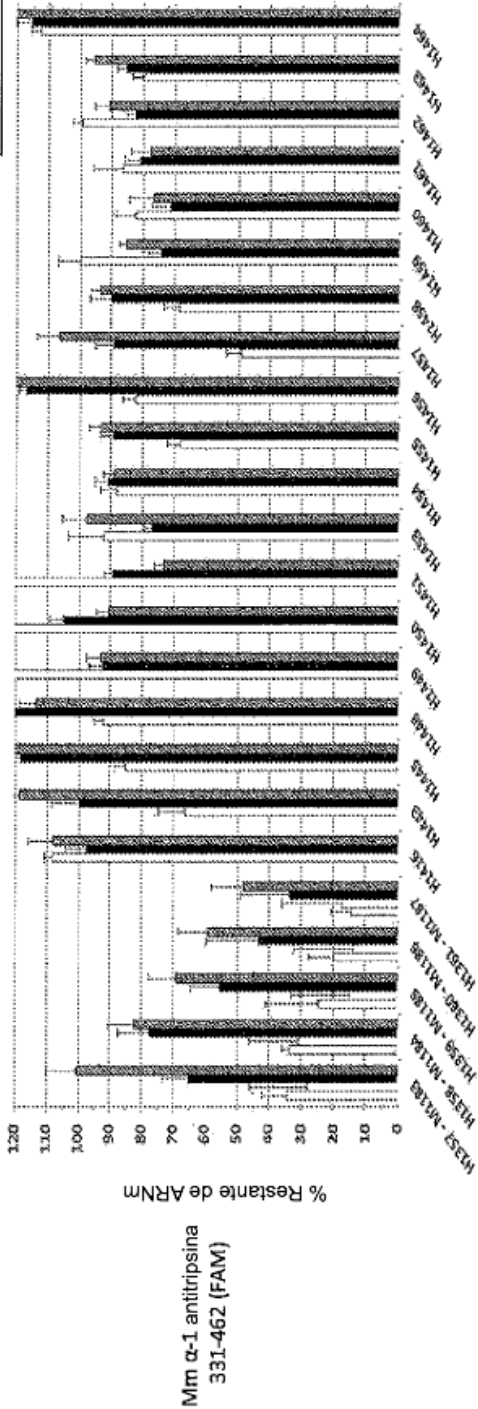


Figura 3H

Ensayo

Células de ratón (AML12) con eliminación de ARNm de α -1 antitripsina de ratón - Fase 2 Normalizado para Mm HPRT (576-604, HEX) y Mm RPL23 (139-249, FAM); vs NC5, NC7

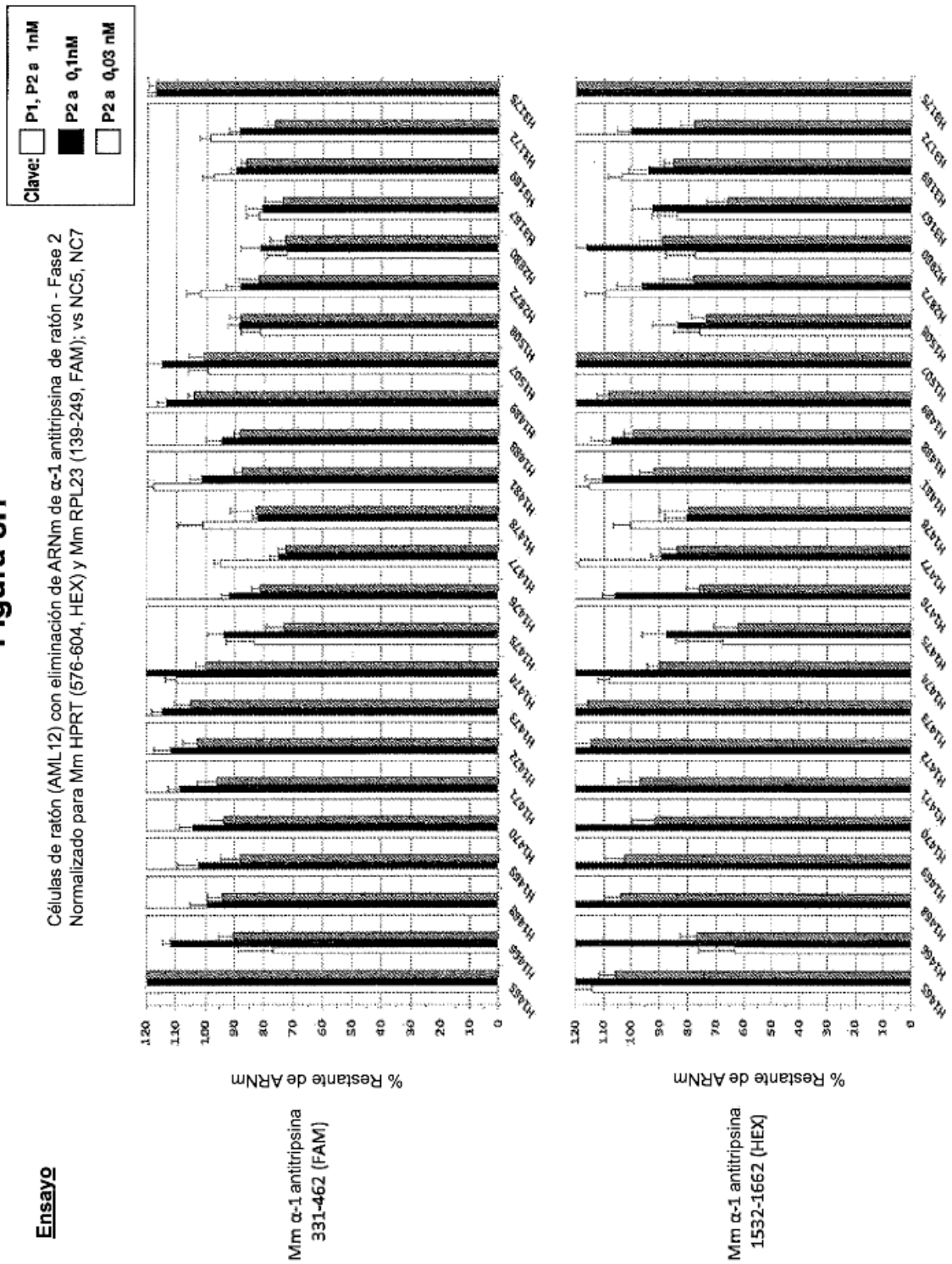


Figura 4A

Patrones de Modificación, Cribado de Fase 3

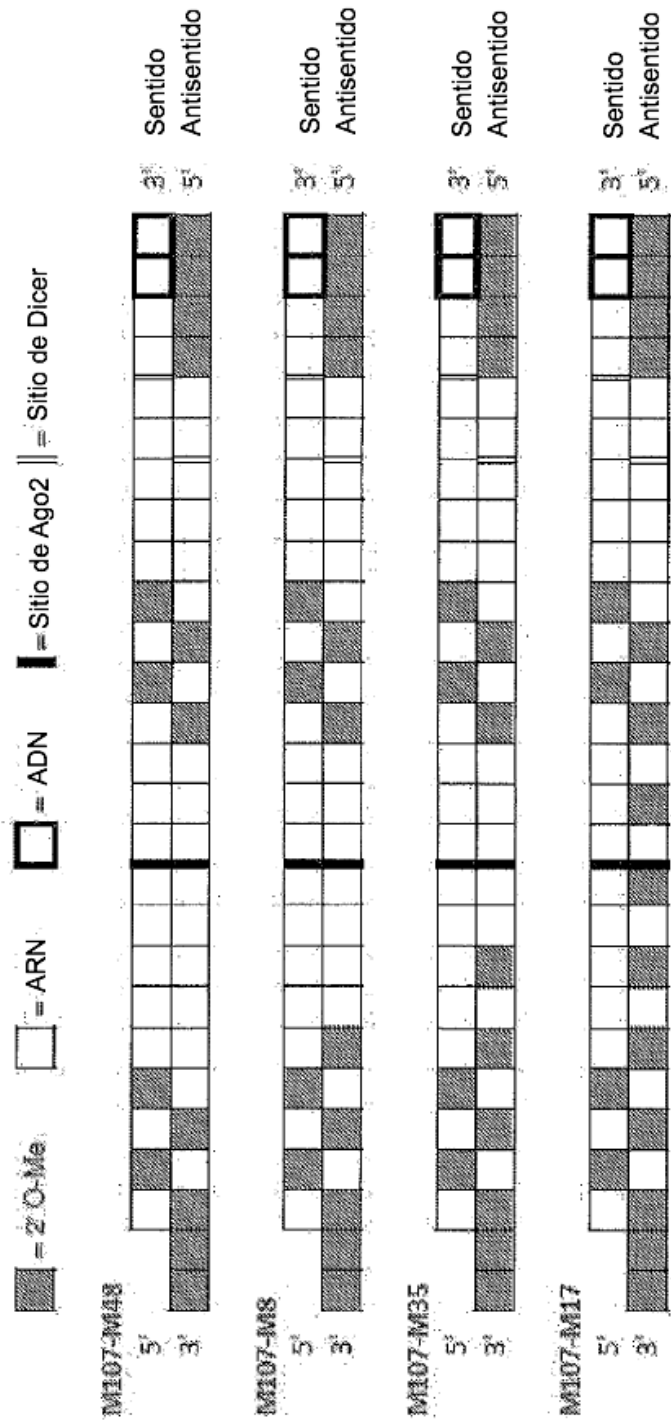


Figura 4B

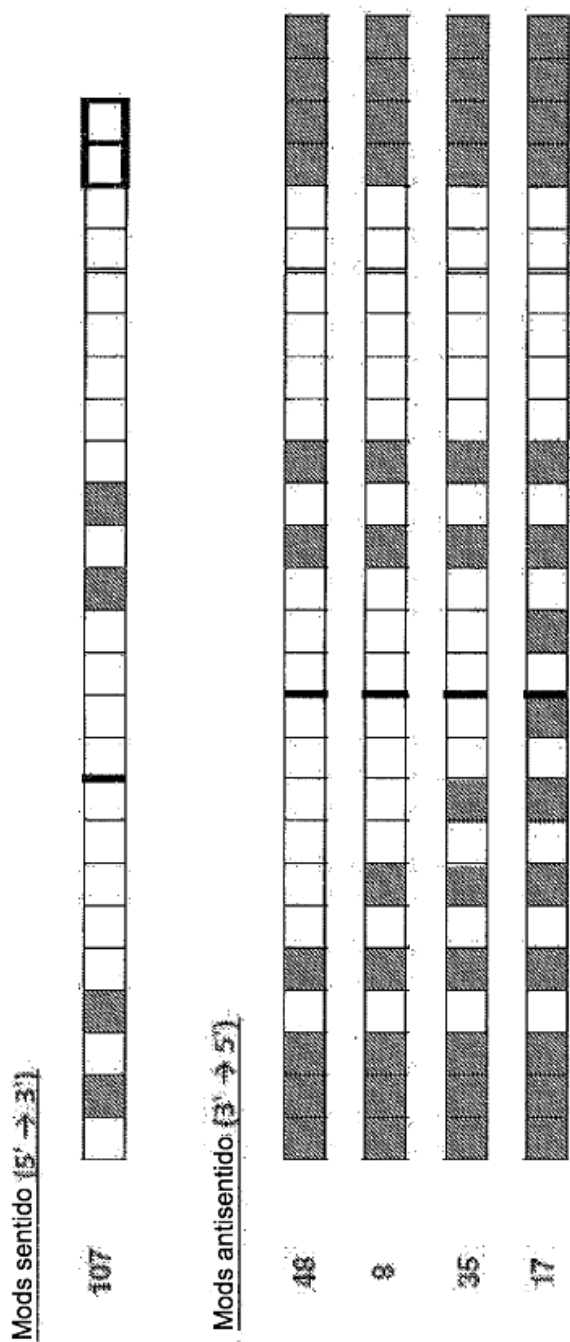


Figura 4C

Células humanas (Huh7) con eliminación de α -1 antitripsina humana - Cribado de Fase 3
Normalizado para Hs HPRT 517-591 (FAM) y Hs SFRS9 594-690 (HEX); vs Control de NC1, NC5, NC7

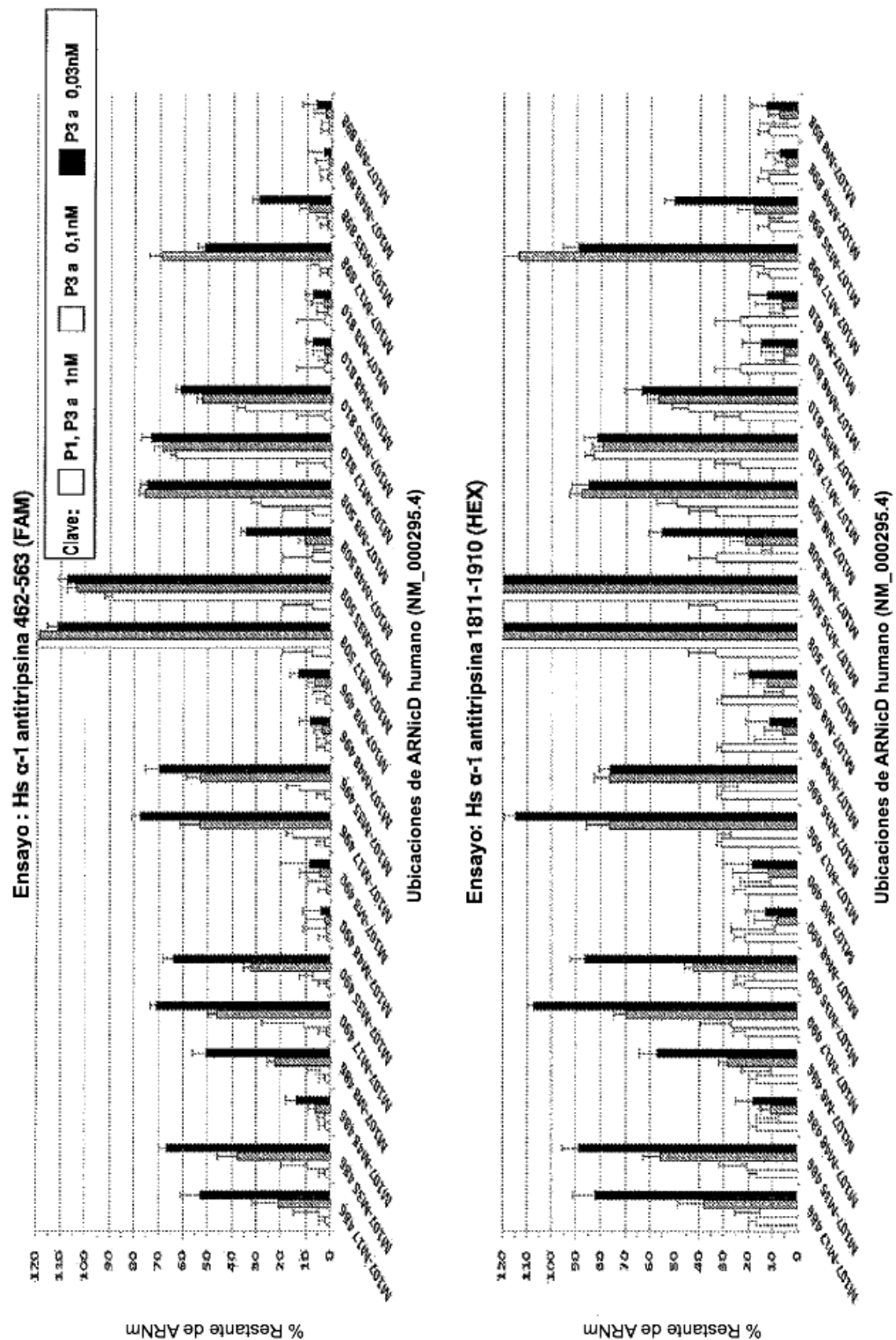
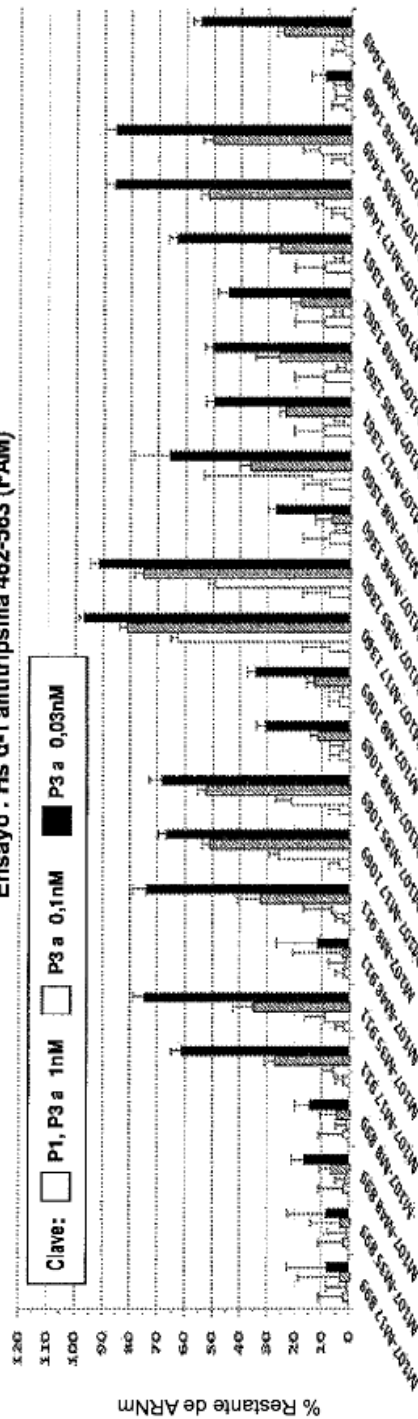


Figura 4D

Células humanas (Huh7) con eliminación de α -1 antitripsina humana - Cribado de Fase 3
Normalizado para Hs HPRT 517-591 (FAM) y Hs SFRS9 594-690 (HEX); vs Control de NC1, NC5, NC7

Ensayo : Hs α -1 antitripsina 462-563 (FAM)



Ensayo: Hs α -1 antitripsina 1811-1910 (HEX)

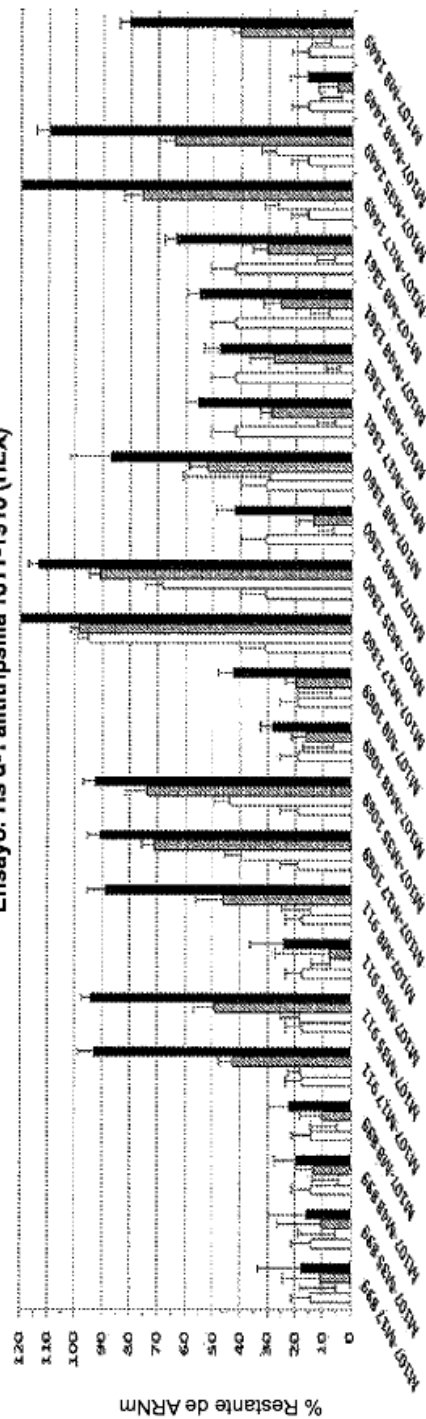
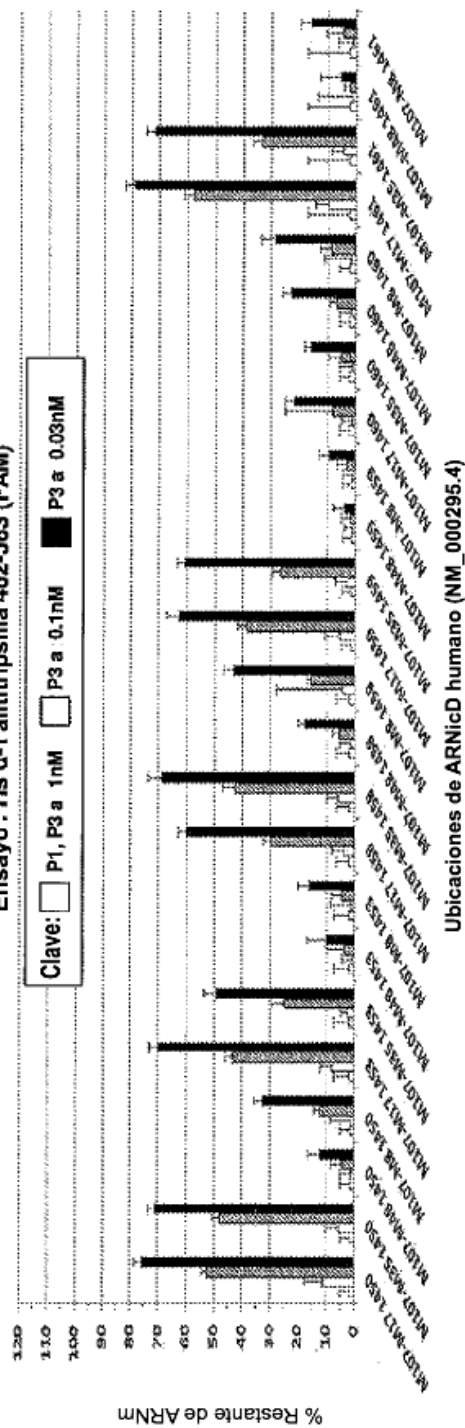


Figura 4E

Células humanas (Huh7) con eliminación de α -1 antitripsina humana - Cribado de Fase 3
Normalizado para Hs HPRT 517-591 (FAM) y Hs SFRS9 594-690 (HEX); vs Control de NC1, NC5, NC7

Ensayo : Hs α -1 antitripsina 462-563 (FAM)



Ensayo: Hs α -1 antitripsina 1811-1910 (HEX)

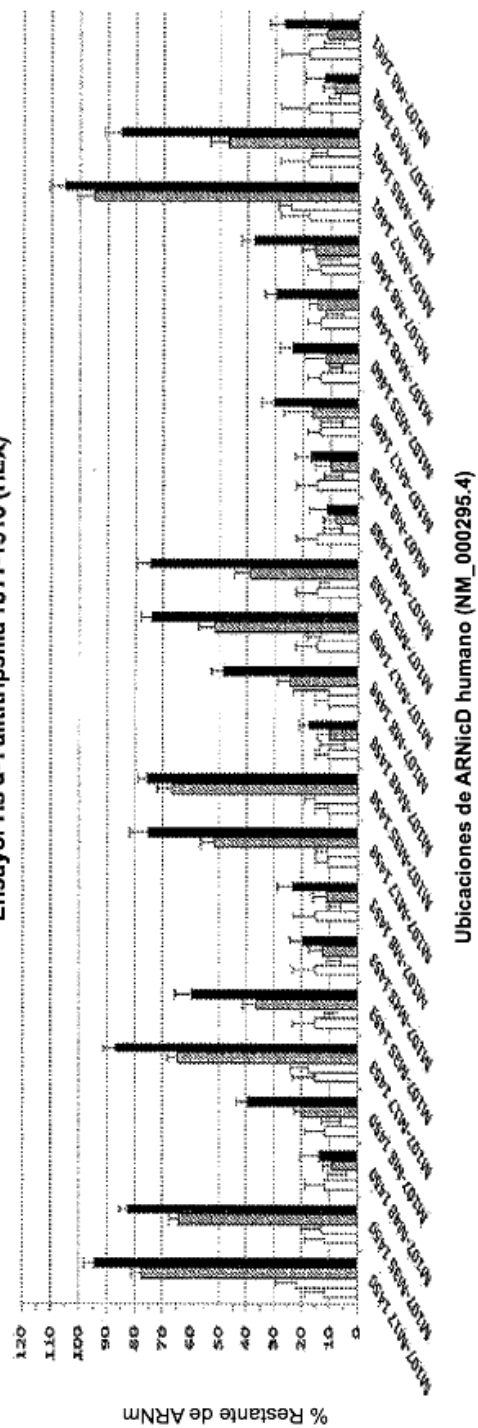


Figura 4F

Células humanas (Huh7) con eliminación de α -1 antitripsina humana - Cribado de Fase 3 Normalizado para Hs HPRT 517-591 (FAM) y Hs SFRS9 594-690 (HEX):vs Control de NC1, NC5, NC7

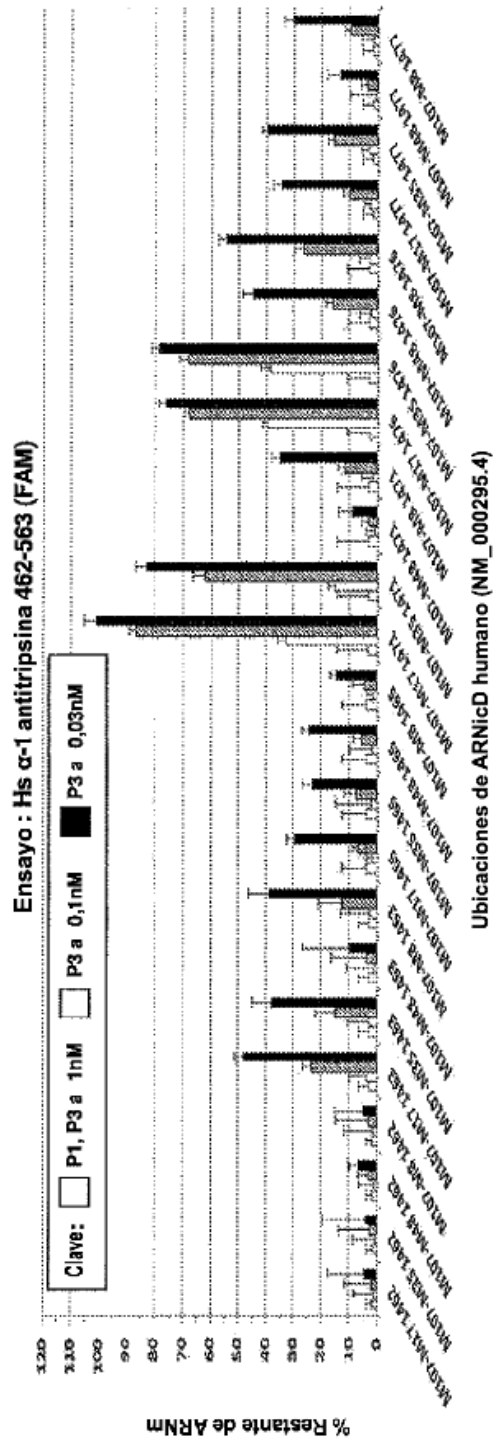


Figura 5A

Patrones de Modificación, Fase 4

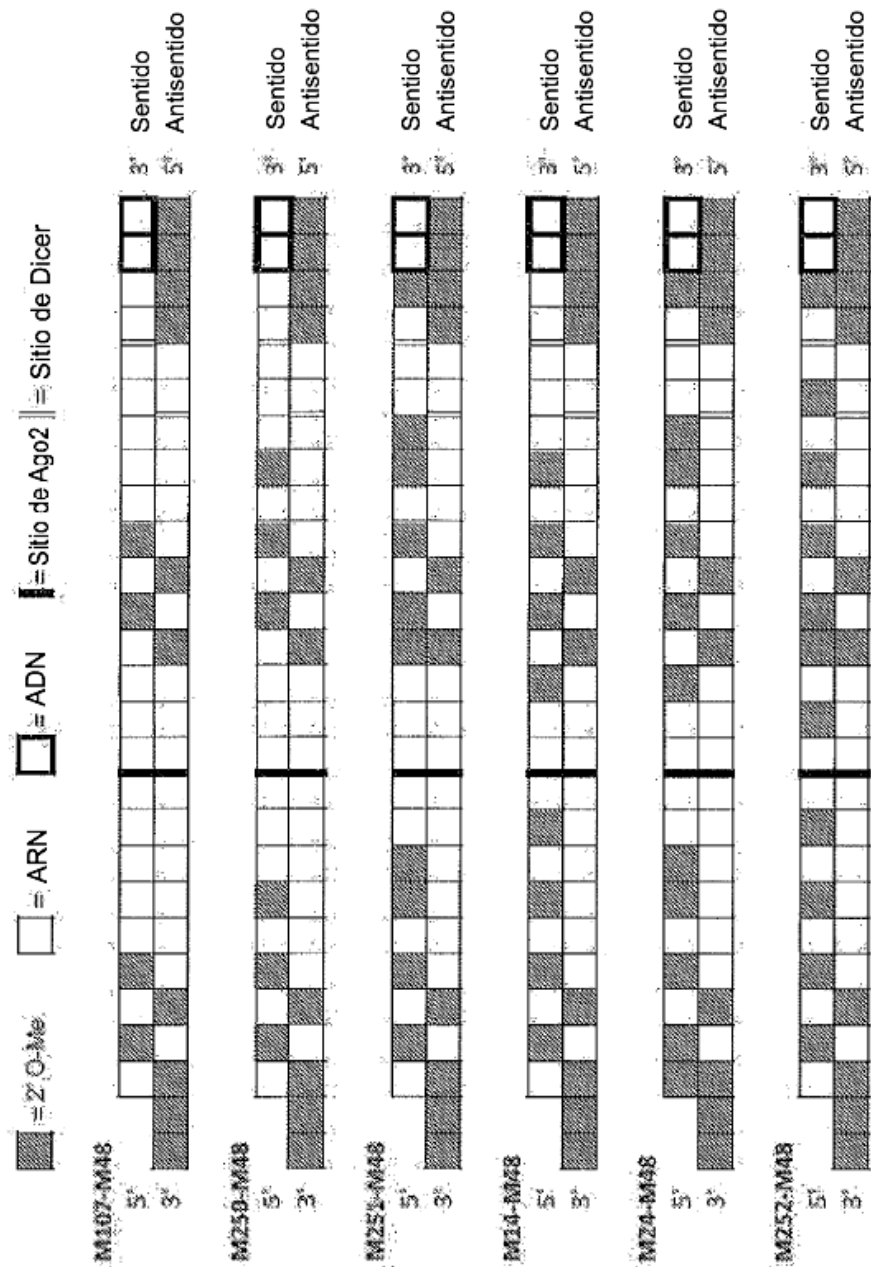


Figura 5B

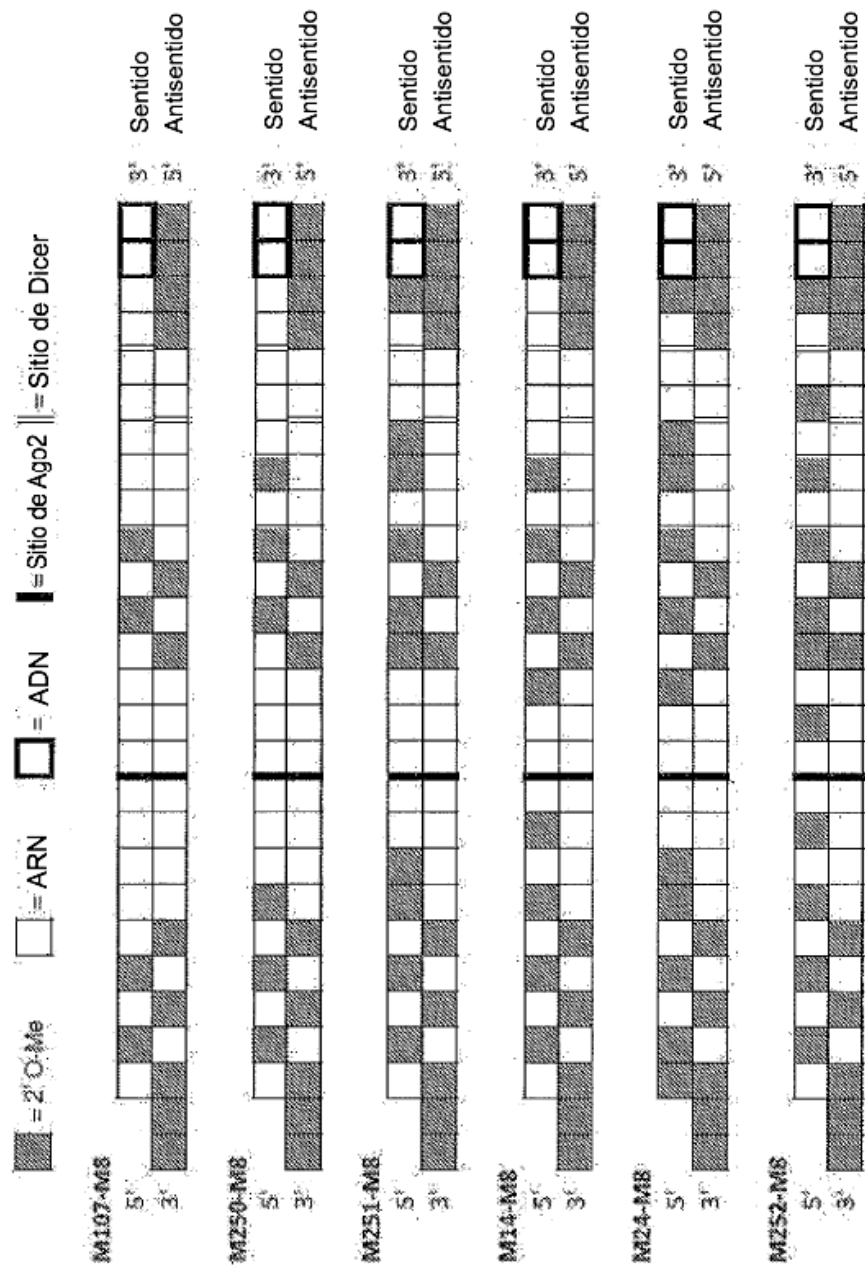
Patrones de Modificación, Fase 4

Figura 5C

Patrones de Modificación, Fase 4

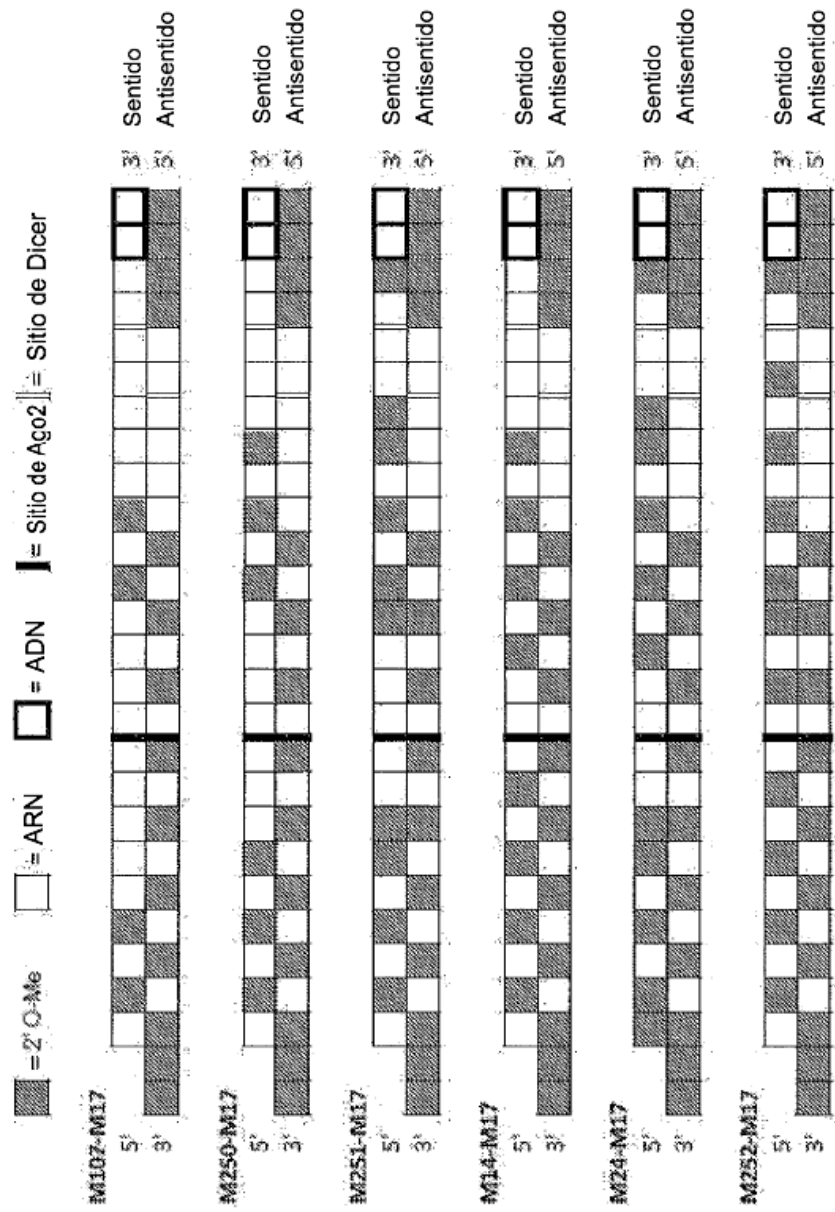
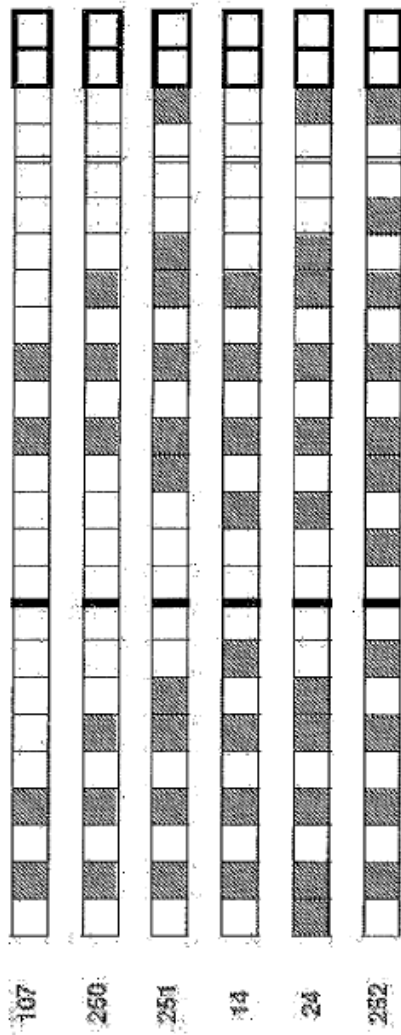


Figura 5D

Patrones de Modificación, Fase 4

 = 2' O-Me
  = ARN
  = ADN
  = Sitio de Ago2
  = Sitio de Dicer

Mods sentido [3' → 5']



Mods antisentido [3' → 5']

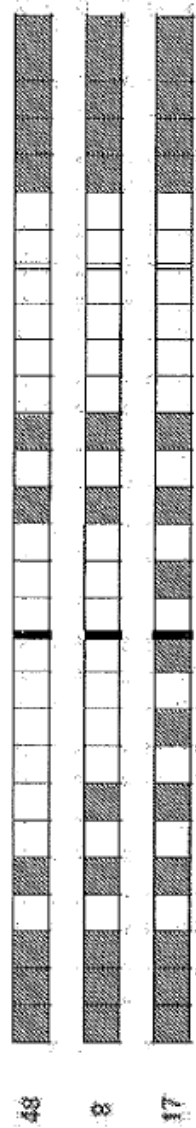
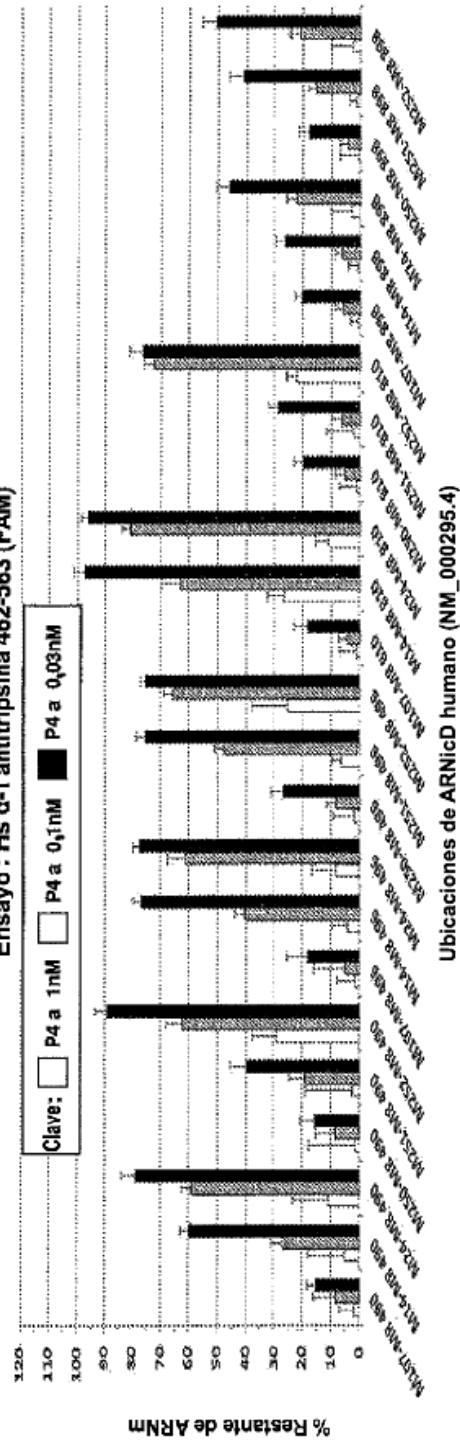


Figura 5E

Células humanas (Huh7) con eliminación de α -1 antitripsina humana - Cribado de Fase 4
Normalizado para Hs HPRT 517-591 (FAM) y Hs SFRS9 594-690 (HEX); vs Control de NC1, NC5, NC7

Ensayo : Hs α -1 antitripsina 462-563 (FAM)



Ensayo: Hs α -1 antitripsina 1811-1910 (HEX)

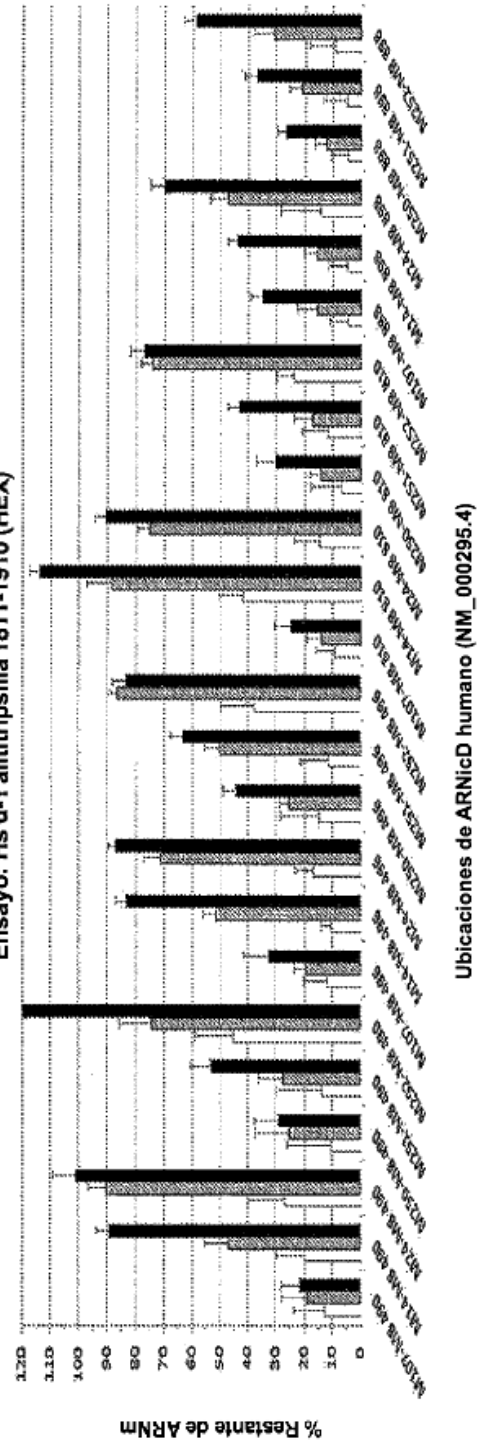


Figura 5F

Células humanas (Huh7) con eliminación de α -1 antitripsina humana - Cribado de Fase 4
Normalizado para Hs HPRT 517-591 (FAM) y Hs SFRS9 594-690 (HEX); vs Control de NC1, NC5, NC7

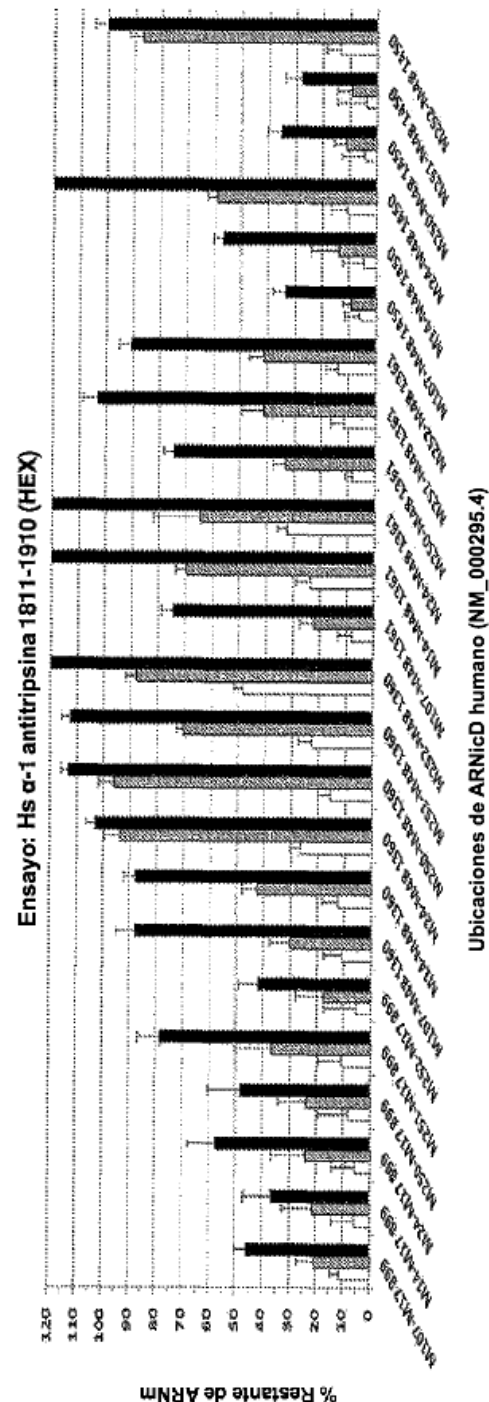
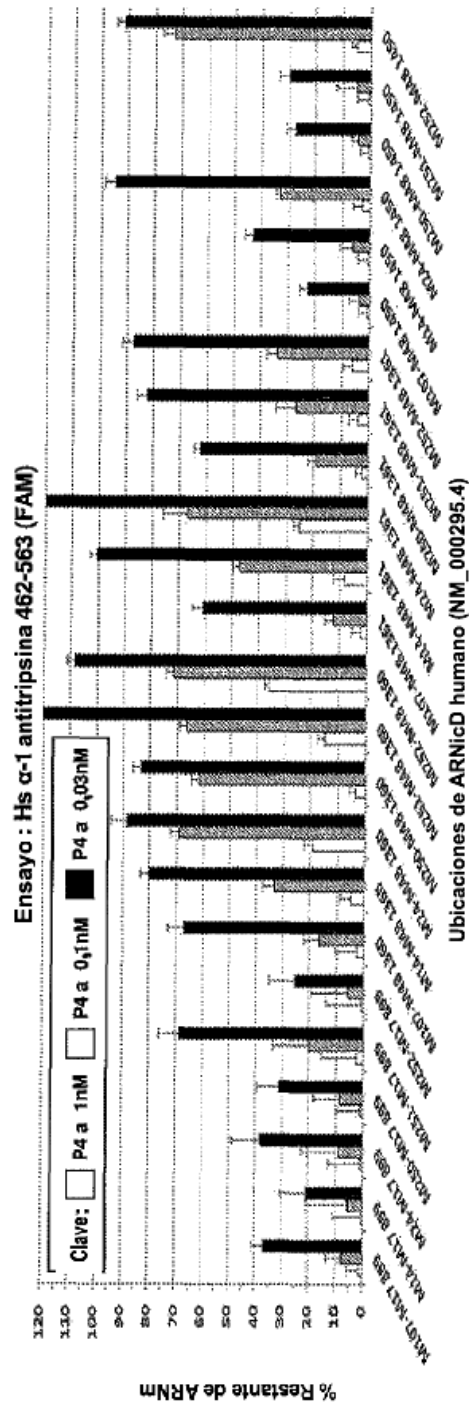
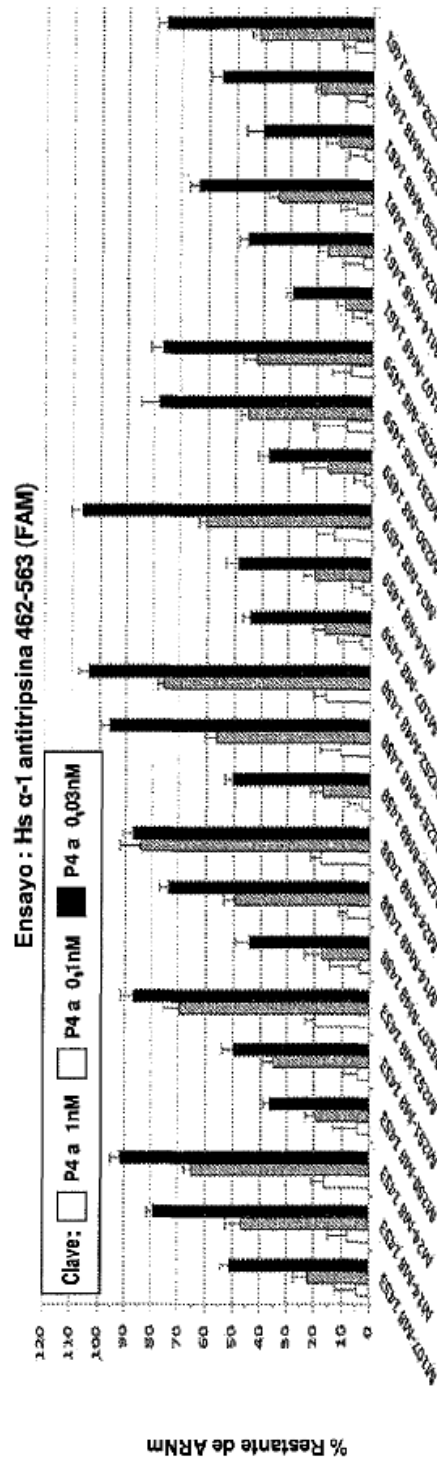


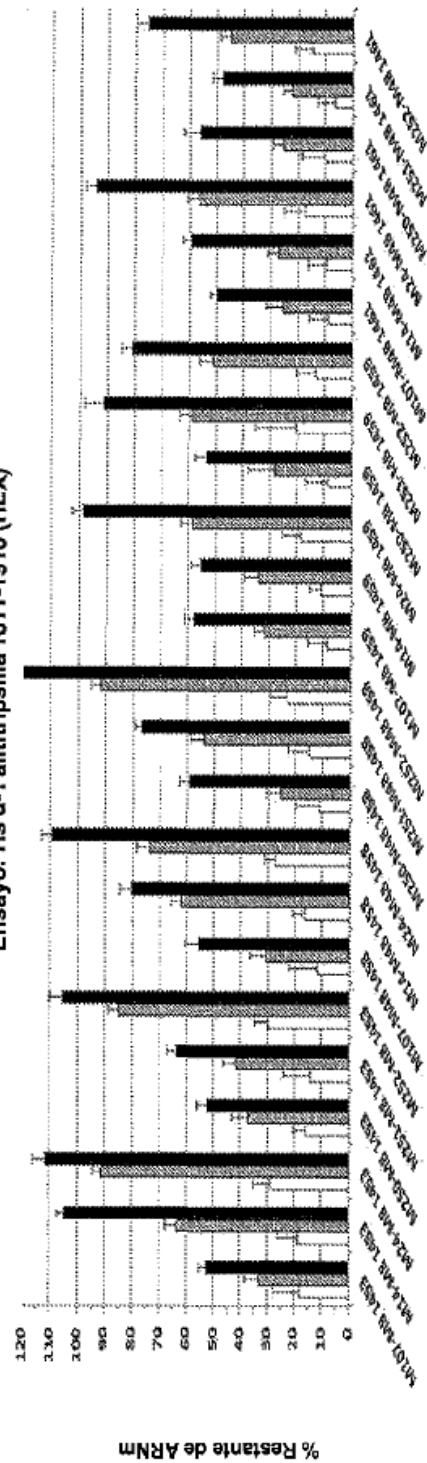
Figura 5G

Células humanas (Huh7) con eliminación de α -1 antitripsina humana - Cribado de Fase 4
Normalizado para Hs HPRT 517-591 (FAM) y Hs SFRS9 594-690 (HEX); vs Control de NC1, NC5, NC7



Ubicaciones de ARN1C humano (NM_000295.4)

Ensayo: Hs α -1 antitripsina 1811-1910 (HEX)



Ubicaciones de ARN1C humano (NM_000295.4)

Figura 6B

