

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 801 875**

51 Int. Cl.:

**C12N 15/113** (2010.01)

**A61K 31/712** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2013** **E 18154472 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020** **EP 3354734**

54 Título: **Inhibidores basados en oligonucleótidos que comprenden un motivo de ácido nucleico bloqueado**

30 Prioridad:

**21.06.2012 US 201261662746 P**

**15.03.2013 US 201361801533 P**

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

**14.01.2021**

73 Titular/es:

**MIRAGEN THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**6200 Lookout Road**  
**Boulder, Colorado 80301, US**

72 Inventor/es:

**VAN ROOIJ, EVA;**  
**DALBY, CHRISTINA y**  
**MONTGOMERY, RUSTY**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 801 875 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

Inhibidores basados en oligonucleótidos que comprenden un motivo de ácido nucleico bloqueado

## 5 Campo de la invención

La presente descripción se refiere a los motivos de modificación química para oligonucleótidos, tales como los oligonucleótidos antisentido, que incluyen los inhibidores de ARNm y de microARN (miARN o miR). Los oligonucleótidos de la presente invención, tales como los oligonucleótidos antisentido modificados químicamente, por ejemplo, los oligonucleótidos antisentido de miARN, pueden tener ventajas en la potencia, la eficiencia de suministro, la especificidad al objetivo, la estabilidad y/o la toxicidad cuando se administran a un sujeto.

## Antecedentes de la invención

El suministro de oligonucleótidos al cuerpo, tal como un terapéutico basado en antisentido, plantea varios desafíos. La afinidad y la especificidad de unión a un objetivo, la eficiencia de la captación celular y la resistencia a las nucleasas son factores en el suministro y la actividad de un terapéutico basado en oligonucleótidos. Por ejemplo, cuando se introducen oligonucleótidos en las células intactas son atacados y degradados por las nucleasas que conducen a una pérdida de actividad. Por lo tanto, un oligonucleótido útil debería tener buena resistencia a las nucleasas extra e intracelulares, así como también ser capaz de penetrar en la membrana celular.

Los análogos de polinucleótidos se han preparado en un intento de evitar su degradación, por ejemplo, por medio de sustituciones 2' (Sproat y otros, *Nucleic Acids Research* 17 (1989), 3373-3386). Sin embargo, tales modificaciones a menudo afectan la potencia del polinucleótido para su acción biológica prevista. Tal potencia reducida puede deberse a una incapacidad del polinucleótido modificado para formar un dúplex estable con el ARN objetivo y/o una pérdida de interacción con la maquinaria celular. Otras modificaciones incluyen el uso de los ácidos nucleicos bloqueados, que tienen el potencial de mejorar la afinidad de unión al ARN (Veedu y Wengel, *RNA Biology* 6:3, 321-323 (2009)), sin embargo, la eficacia *in vivo* puede ser baja. Un oligonucleótido usado como agente terapéutico antisentido debe tener una alta afinidad por su objetivo para perjudicar de manera eficiente la función de su objetivo (como inhibir la traducción de un ARNm objetivo o inhibir la actividad de un miARN objetivo). Sin embargo, la modificación de los oligonucleótidos puede disminuir su afinidad y especificidad de unión, así como también su capacidad para perjudicar la función de su objetivo.

Por lo tanto, a pesar de la variedad de métodos descritos para el suministro de oligonucleótidos como terapéutico, existe la necesidad de modificaciones químicas mejoradas para los inhibidores basados en oligonucleótidos estables y eficaces.

El documento WO2012/061810 A1 se refiere a oligonucleótidos con bases de nucleósidos modificadas para mejorar la afinidad de unión.

Lennox y otros (*Gene Therapy*, Vol. 18, No. 12, 14 de diciembre de 2011, páginas 1111-1120) se refiere a la modificación química y al diseño de oligonucleótidos anti-miARN.

## Resumen de la invención

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 1.

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que un patrón o motivo de modificación química específico de un oligonucleótido puede aumentar la potencia, la eficiencia del suministro, la especificidad al objetivo, la estabilidad y/o mejorar el perfil de toxicidad cuando se administra a un sujeto. Los presentes inventores han descubierto patrones o motivos de modificación química específicos de oligonucleótidos con el potencial de mejorar el suministro, la estabilidad, la potencia, la especificidad y/o el perfil de toxicidad del oligonucleótido. Por ejemplo, los patrones o motivos de modificación química de oligonucleótidos para los inhibidores de miARN pueden mejorar el suministro, la estabilidad, la potencia, la especificidad y/o el perfil de toxicidad del inhibidor de miARN, por lo tanto, dirigirse efectivamente a la función de miARN en un contexto terapéutico.

La presente invención proporciona oligonucleótidos con un patrón o motivo de modificación química capaz de inhibir la expresión (por ejemplo, abundancia) de miARN con propiedades mejoradas, tales como aumento de la eficacia *in vivo*. Este patrón o motivo de modificación química se puede aplicar a otros oligonucleótidos para dirigir a otros objetivos terapéuticos, tal como el ARNm. Por lo tanto, la presente invención proporciona una terapéutica novedosa para el tratamiento de una variedad de enfermedades, que incluyen las enfermedades cardiovasculares, la obesidad, la diabetes y otros trastornos metabólicos.

El oligonucleótido con el patrón o motivo específico de modificación química puede tener un aumento de la eficacia *in vivo* en comparación con un oligonucleótido con la misma secuencia de nucleótidos, pero diferente patrón o motivo de modificación química. Por ejemplo, un oligonucleótido con un patrón específico de ácido nucleico bloqueado (LNA) puede tener un aumento de la eficacia *in vivo* en comparación con un oligonucleótido con la misma secuencia de nucleótidos, pero diferente patrón de LNA.

En un ejemplo, el oligonucleótido de la presente descripción comprende una secuencia complementaria a la región de referencia de un miARN, en donde la secuencia comprende al menos cinco LNA. El oligonucleótido puede comprender al menos cinco LNA complementarios a la región de referencia de un miARN y al menos un nucleótido no bloqueado. En algunos ejemplos, el nucleótido no bloqueado está en una región que es complementaria a la región de referencia. El oligonucleótido puede haber aumentado la eficacia *in vivo* en comparación con un segundo oligonucleótido que comprende la misma secuencia y composición de LNA y diferentes motivos de LNA. El oligonucleótido puede comprender un LNA en el extremo 5', en el extremo 3' o en ambos extremos 5' y 3'. En algunos ejemplos, el oligonucleótido comprende tres o menos LNA contiguos. Por ejemplo, el oligonucleótido comprende no más de tres LNA contiguos. El oligonucleótido puede tener al menos 16 nucleótidos de longitud. En algunos ejemplos, el oligonucleótido puede tener de 8 a 20 nucleótidos de longitud, de 18 a 50 nucleótidos de longitud, de 10 a 18 nucleótidos de longitud, o de 11 a 16 nucleótidos de longitud. El oligonucleótido en algunos ejemplos tiene aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, o aproximadamente 18 nucleótidos de longitud.

En otro ejemplo, el oligonucleótido de la presente descripción comprende una secuencia de 16 nucleótidos, en donde la secuencia comprende al menos cinco LNA, un LNA en el extremo 5', un LNA en el extremo 3' y no más de tres LNA contiguos. El oligonucleótido, desde el extremo 5' hasta el extremo 3', puede comprender un LNA en las posiciones 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15 y 16 de la secuencia.

El oligonucleótido descrito en la presente descripción puede comprender uno o más nucleótidos no bloqueados. En algunos ejemplos, al menos uno de los nucleótidos no bloqueados es 2' desoxi, 2' O-alquilo o 2' halo. En otro ejemplo, todos los nucleótidos no bloqueados son 2' desoxi, 2' O-alquilo, 2' halo o cualquier combinación de los mismos.

En algunos ejemplos, el oligonucleótido descrito en la presente descripción comprende al menos un LNA con un puente de metileno de 2' a 4'. El oligonucleótido puede tener una estructura de caperuza 5', una estructura de caperuza 3' o una estructura de caperuza 5' y 3'. En algunos ejemplos, el oligonucleótido comprende uno o más enlaces de fosforotioato o está completamente unido a fosforotioato. El oligonucleótido puede tener de uno a tres enlaces fosfato. El oligonucleótido puede comprender además un grupo pendiente lipófilo o hidrófilo.

En un ejemplo, el oligonucleótido es un inhibidor de un ARN, tal como un inhibidor de su expresión o actividad. En una modalidad, el oligonucleótido es un inhibidor de miARN. Por ejemplo, el oligonucleótido puede comprender una secuencia que es sustancialmente o completamente complementaria a una secuencia de nucleótidos de un miARN o fragmento del mismo. El miARN puede expresarse en cualquier tejido, o expresarse selectivamente en un tejido. En una modalidad, el tejido es un tejido cardíaco. Por ejemplo, el miARN se expresa selectivamente en el tejido cardíaco.

El oligonucleótido puede ser un inhibidor de cualquier miARN. El oligonucleótido puede ser un inhibidor de cualquier miARN, pero no de miR-208a, miR-208b o miR-499. Tales inhibidores se describen, por ejemplo, en la Publicación Internacional Núm WO 2012/083005. En un ejemplo, el oligonucleótido es un inhibidor de un miR seleccionado de la Tabla 1 o de la Tabla 2. En otro ejemplo más, el oligonucleótido es un inhibidor de miR-15a, miR-15b, miR-16-1, miR-16-2, miR-24, miR-25, miR-26a, miR-497, miR-195, miR-424, un miembro de la familia let 7, miR-21, miR-199a-b, miR-214, miR-10a-b, miR-16, miR-125b, miR-146a-b, miR-221, miR-222, un miembro de la familia miR-30, miR-126, miR-133, miR-1, miR-143, miR-145, miR-486, miR-92a, miR-320, miR-1-1, miR-1-2, miR-451, miR-378, miR-378\*, miR-92, miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-29 o miR-33.

En otro ejemplo más, el oligonucleótido puede ser un inhibidor del ARNm. Por ejemplo, la secuencia puede ser sustancialmente o completamente complementaria a una secuencia de nucleótidos de un ARNm o fragmento del mismo.

También se proporciona en la presente descripción una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del oligonucleótido descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el portador farmacéuticamente aceptable puede comprender un sistema de dispersión coloidal, un complejo macromolecular, una nanocápsula, una nanopartícula, una microesfera, una perla, una emulsión de aceite en agua, una micela, una micela mixta o un liposoma. En otra modalidad, el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable consiste esencialmente en solución salina.

La presente descripción también proporciona métodos para producir y usar un oligonucleótido descrito en la presente descripción. También se proporciona un método para reducir o inhibir la actividad de un miARN en una célula que comprende poner en contacto la célula con un oligonucleótido descrito en la presente descripción. También se describe en la presente descripción un método para reducir la expresión de un ARNm en una célula que comprende poner en contacto la célula con un oligonucleótido descrito en la presente descripción. La célula puede ser de cualquier tipo celular, tal como una célula cardíaca. La célula puede estar *in vivo* o *ex vivo*. En un ejemplo, la célula es una célula de mamífero.

También se proporciona un método para prevenir o tratar una afección en un sujeto asociado o mediado por la expresión de un ARN. El método puede comprender administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido descrito en la presente descripción. En un ejemplo, un método para prevenir o tratar una afección en un sujeto asociado o mediado por la actividad de un miARN comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica

que comprende el oligonucleótido descrito en la presente descripción. En otro ejemplo, un método para prevenir o tratar una afección en un sujeto asociado o mediado por la actividad de un ARNm comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido descrito en la presente descripción. La afección puede ser una afección cardíaca, tal como una hipertrofia cardíaca patológica, un infarto de miocardio, una isquemia miocárdica, una lesión por isquemia-reperfusión, una cardiomiopatía o una insuficiencia cardíaca. La composición farmacéutica puede administrarse por administración parenteral, tal como por administración intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular. En algunos ejemplos, la administración es por inyección directa en el tejido cardíaco. Aún en algunos ejemplos, la composición se administra por vía oral, transdérmica, liberación sostenida, liberación controlada, liberación retardada, supositorio, catéter o administración sublingual. Además, el sujeto puede ser humano. En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción es para administración a una dosis de entre aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, entre aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, entre aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg. En algunas modalidades, un oligonucleótido descrito en la presente descripción es para administración a una dosis de aproximadamente 100 mg/kg o menos, aproximadamente 50 mg/kg o menos, aproximadamente 25 mg/kg o menos, o aproximadamente 10 mg/kg o menos. En una modalidad, el oligonucleótido se formula en solución salina y para administración subcutánea.

#### Breve descripción de los dibujos

Figura 1. (A) Localización de las bases de LNA y ADN para 16 antimiR diseñados para dirigirse al miR-208a (SEQ ID NO: 76-91). Las bases de LNA están representadas por una letra mayúscula. Las bases de ADN están representadas por una letra minúscula. (B) Inhibición de MiR-208a por los compuestos antimiR-208a. Todos los compuestos antimiR mostraron una inhibición significativa en el ventrículo izquierdo. # $p < 0,05$  vs Solución Salina. \* $p < 0,05$  vs. oligo control, M-10591. (C) La PCR en tiempo real a partir de tejido cardíaco de ratas tratadas con el antimiR-208a mostró diferentes desrepresiones *in vivo* del objetivo mediante el uso de *Dynlt1* como una lectura primaria para la eficacia y la desrepresión del objetivo. # $p < 0,05$  vs Solución Salina. \* $p < 0,05$  vs. oligo control, M-10591. (D) Niveles séricos de los parámetros de toxicología. Cuatro días después de la inyección, se recogió plasma de todos los grupos. Ningún oligonucleótido antimiR-208a u oligonucleótido control mostró niveles aumentados de toxicidad hepática según lo evaluado por las mediciones de ALT y de AST, o toxicidad renal según lo evaluado por las mediciones de BUN en comparación con los controles de solución salina. (E) Cuantificación del antimiR del corazón, hígado y riñón cuatro días después de la dosis subcutánea de 25 mg/kg. La distribución al corazón es mucho más baja que la del hígado y el riñón. Los compuestos eficaces no se distribuyen de manera más robusta al corazón.

Figura 2. (A) Localización de las bases de LNA y ADN para 9 antimiR diseñados para dirigirse al miR-208b (SEQ ID NO: 92-100). Las bases de LNA están representadas por una letra mayúscula. Las bases de ADN están representadas por una letra minúscula. (B) Inhibición de MiR-208b por los compuestos antimiR-208b. Todos los compuestos antimiR mostraron una inhibición significativa de miR-208b en el ventrículo izquierdo. (C) La PCR en tiempo real a partir de tejido cardíaco de ratas tratadas con antimiR-208b mostró diferentes desrepresiones *in vivo* del objetivo mediante el uso de *Dynlt1* como una lectura primaria para la eficacia y la desrepresión del objetivo. # $p < 0,05$  vs Solución Salina

Figura 3. Silenciamiento. (A) Localización de las bases de LNA y ADN para 7 antimiR diseñados para dirigirse al miR-378 (SEQ ID NO: 101-107). Las bases de LNA están representadas por una letra mayúscula. Las bases de ADN están representadas por una letra minúscula. (B) inhibición de MiR-378 por los compuestos antimiR-378. Todos los compuestos antimiR mostraron una inhibición significativa de miR-378 en el ventrículo izquierdo. (C) La PCR en tiempo real a partir de tejido cardíaco de ratas tratadas con el antimiR-378 mostró diferentes desrepresiones *in vivo* del objetivo mediante el uso de *Gfpt2* como una lectura primaria para la eficacia y la desrepresión del objetivo. # $p < 0,05$  vs Solución Salina

Figura 4. (A) Localización de las bases de LNA y ADN para 7 antimiR diseñados para dirigirse al miR-29 (SEQ ID NO: 108-114). Las bases de LNA están representadas por una letra mayúscula. Las bases de ADN están representadas por una letra minúscula. (B) Inhibición de la familia MiR-29 por compuestos antimiR-29 en el corazón (panel superior), el hígado (panel central) y el riñón (panel inferior). Todos los compuestos antimiR mostraron una inhibición significativa de la familia miR-29 en el corazón, el hígado y el riñón. (C) La PCR en tiempo real del corazón (panel superior), el hígado (panel central) y el riñón (panel inferior) de las ratas tratadas con el antimiR-29 mostró diferentes desrepresiones *in vivo* del objetivo mediante el uso de *Dnmt3b* y *Mcl1* como una lectura primaria para la eficacia y la desrepresión del objetivo. \* $p < 0,05$  vs. Solución Salina; # $p < 0,05$  vs al oligonucleótido control M-10591. (D) Cuantificación de los compuestos antimiR del corazón y el hígado cuatro días después de una dosis subcutánea de 25 mg/kg. La distribución al corazón es mucho más baja que la del hígado. Los compuestos más eficaces no se distribuyen de manera más robusta al corazón en comparación con los compuestos menos eficaces.

Figura 5. (A) Localización de las bases de LNA y ADN para 5 antimiR diseñados para dirigirse al miR-199a (SEQ ID NO: 115-119). Las bases de LNA están representadas por una letra mayúscula. Las bases de ADN están representadas por una letra minúscula. (B) Inhibición de MiR-199a por compuestos antimiR-199 en el corazón, el pulmón, el hígado (Li) y el riñón (K). Todos los compuestos antimiR mostraron una inhibición significativa de miR-199a en el corazón, el pulmón, el hígado y el riñón. (C) La PCR en tiempo real del corazón, pulmón, hígado (Li) y riñón (K) de ratas tratadas con antimiR-199 mostró diferentes desrepresiones *in vivo* del objetivo mediante el uso de *Ddr1* como una lectura primaria para la eficacia y la desrepresión del objetivo. El M-10518 parecía mostrar consistentemente la desrepresión del objetivo a través de múltiples tejidos. \* $p < 0,05$  vs. Solución Salina.

Figura 6. La PCR en tiempo real a partir de las células endoteliales aisladas del tejido cardíaco de ratas tratadas con anti-miR-92a mostró una diferente desrepresión *in vivo* del objetivo mediante el uso de *Map2K4* como una lectura primaria para la eficacia y la desrepresión del objetivo. \* $p < 0,05$  vs. Solución Salina.

## 5 Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que un patrón o motivo de modificación química específico de un oligonucleótido puede mejorar la potencia, la eficiencia del suministro, la especificidad al objetivo, la estabilidad y/o la toxicidad cuando se administra a un sujeto. El oligonucleótido con el patrón o motivo específico de modificación química puede tener un aumento de la eficacia *in vivo* en comparación con un oligonucleótido con la misma secuencia de nucleótidos, pero diferente patrón o motivo de modificación química. Por ejemplo, un oligonucleótido con un patrón específico de LNA/ADN puede tener un aumento de la eficacia *in vivo* en comparación con un oligonucleótido con la misma secuencia de nucleótidos, pero diferente patrón de LNA/ADN.

La presente descripción proporciona oligonucleótidos capaces de inhibir, de manera específica, la expresión o la abundancia de una especie de ARN, tal como un miARN o un ARNm. La descripción proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los oligonucleótidos, y los métodos para tratar pacientes que tienen afecciones o trastornos relacionados o que involucran al ARN, tales como miARN o ARNm, tales como diversas afecciones cardiovasculares. En diversas modalidades, los oligonucleótidos proporcionan ventajas en una o más de la potencia, la eficiencia de suministro, la especificidad al objetivo, la toxicidad y/o la estabilidad.

La presente descripción proporciona un oligonucleótido capaz de reducir la expresión o la abundancia de un ARN, tal como un ARNm o miARN. El oligonucleótido de la presente invención puede haber aumentado la eficacia *in vivo* en comparación con otro oligonucleótido con la misma secuencia de nucleótidos, pero diferente motivo o patrón de modificación química. Por ejemplo, un primer y un segundo oligonucleótido tienen cada uno la misma secuencia de nucleótidos que se dirige a un miARN. El primer oligonucleótido tiene un motivo o patrón de modificación química que difiere del segundo oligonucleótido. Tanto el primer como el segundo oligonucleótidos son capaces de reducir la expresión o la abundancia de un miARN. Sin embargo, el primer oligonucleótido con un primer motivo de modificación química tiene una mayor eficacia *in vivo* en comparación con el segundo oligonucleótido con un motivo de modificación química diferente, medido por la cantidad de desrepresión a uno o más de los objetivos de miARN.

Se puede determinar la actividad del oligonucleótido en la reducción de la expresión o la abundancia de una especie de ARN, tal como miARN *in vitro* y/o *in vivo*. Por ejemplo, cuando se determina la inhibición de una actividad de miARN *in vitro* la actividad puede determinarse mediante el uso de un ensayo dual de luciferasa, tal como el descrito en la presente descripción. El oligonucleótido inhibe significativamente tal actividad, como se determina en la actividad dual de la luciferasa, a una concentración de aproximadamente 50 nM o menos, o en otras modalidades, 40 nM o menos, 20 nM o menos, o 10 nM o menos. Por ejemplo, el oligonucleótido puede tener una IC<sub>50</sub> para la inhibición de una actividad de miARN de aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 40 nM o menos, aproximadamente 30 nM o menos, o aproximadamente 20 nM o menos, según se determina en el ensayo dual de la luciferasa. El ensayo dual de la luciferasa, como lo demuestra el producto PsiCHECK™ (Promega) disponible comercialmente, implica la colocación del sitio de reconocimiento de miR en el 3' UTR de un gen para una proteína detectable (por ejemplo, luciferasa de renilla). El constructo se coexpresa con el miARN objetivo, de manera que la actividad inhibidora se puede determinar mediante un cambio en la señal. Se puede incluir un segundo gen que codifica una proteína detectable (por ejemplo, la luciferasa de luciérnaga) en el mismo plásmido, y la relación de las señales se determina como una indicación de actividad anti-miR.

Alternativamente, o además, la actividad del oligonucleótido en la reducción de la expresión o la abundancia de una especie de ARN, tal como miARN, puede determinarse en un modelo adecuado de ratón o rata, tales como los descritos en la presente descripción, donde la inhibición (por ejemplo, en al menos el 50 %) de un miARN se observa a una dosis de oligonucleótido, tal como una dosis de aproximadamente 50 mg/kg o menos, aproximadamente 25 mg/kg o menos, aproximadamente 10 mg/kg o menos o aproximadamente 5 mg/kg o menos. En algunas modalidades, la actividad del oligonucleótido se determina en un modelo animal, tal como se describe en el documento WO 2008/016924. Por ejemplo, el oligonucleótido puede exhibir al menos un 50 % de inhibición del miARN objetivo, tal como una dosis de aproximadamente 50 mg/kg o menos, aproximadamente 25 mg/kg o menos, tal como aproximadamente 10 mg/kg o menos o aproximadamente 5 mg/kg o menos. En tales modalidades, el oligonucleótido puede dosificarse por vía intravenosa o subcutánea a ratones, y el oligonucleótido puede formularse en solución salina.

La eficacia *in vivo* del oligonucleótido puede determinarse evaluando el nivel o la cantidad de desrepresión de uno o más de los objetivos de miARN en un modelo adecuado de ratón o rata, como los descritos en la presente descripción. El oligonucleótido puede exhibir al menos un 50 % de desrepresión del objetivo a una dosis de aproximadamente 50 mg/kg o menos, aproximadamente 25 mg/kg o menos, aproximadamente 10 mg/kg o menos o aproximadamente 5 mg/kg o menos. En tales modalidades, el oligonucleótido puede dosificarse por vía intravenosa o subcutánea a ratones, y el oligonucleótido puede formularse en solución salina.

En estas u otras modalidades, los oligonucleótidos de la presente invención pueden ser estables después de la administración, siendo detectables en la circulación y/u órgano objetivo durante al menos tres semanas, al menos cuatro semanas, al menos cinco semanas o al menos seis semanas, o más, después de la administración. Por lo tanto, los

oligonucleótidos de la presente invención pueden proporcionar una administración menos frecuente, dosis más bajas y/o una mayor duración del efecto terapéutico.

La secuencia de nucleótidos del oligonucleótido puede ser sustancialmente complementaria a una secuencia de nucleótidos de un ARN, tal como un ARNm o miARN. En las modalidades, el miARN no es miR-208a, miR-208b o miR-499. El oligonucleótido comprende al menos un LNA, tal como al menos cinco, al menos siete o al menos nueve LNA. En las modalidades, el oligonucleótido comprende una mezcla de LNA y nucleótidos no bloqueados. Por ejemplo, el oligonucleótido puede contener al menos cinco o al menos siete o al menos nueve nucleótidos bloqueados, y al menos un nucleótido no bloqueado.

Generalmente, la longitud del oligonucleótido y el número y la posición de los nucleótidos bloqueados es de manera que el oligonucleótido reduce la expresión o la abundancia del ARN, tal como la expresión de ARNm o la expresión de miARN, a una concentración de oligonucleótidos de aproximadamente 50 nM o menos en el ensayo de luciferasa *in vitro*, o a una dosis de aproximadamente 50 mg/kg o menos, o aproximadamente 25 mg/kg o menos en un modelo adecuado de ratón o rata, cada uno como se describe en la presente descripción. En algunas modalidades, el oligonucleótido es un inhibidor de miARN, de manera que la longitud del oligonucleótido y el número y la posición de los nucleótidos bloqueados es tal que el oligonucleótido reduce la actividad de miARN según lo determinado por la desrepresión al objetivo, a una dosis de aproximadamente 50 mg/kg o menos, o aproximadamente 25 mg/kg o menos en un modelo adecuado de ratón o rata, como los descritos en la presente descripción.

El oligonucleótido de la presente descripción puede comprender una secuencia de nucleótidos en la que la secuencia comprende al menos cinco LNA, un LNA en el extremo 5' de la secuencia, un LNA en el extremo 3' de la secuencia, o cualquier combinación de los mismos. En un ejemplo, el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos en la que la secuencia comprende al menos cinco LNA, un LNA en el extremo 5' de la secuencia, un LNA en el extremo 3' de la secuencia, o cualquier combinación de los mismos, en donde tres o menos de los nucleótidos son LNA contiguos. Por ejemplo, el oligonucleótido comprende no más de tres LNA contiguos. Por ejemplo, el oligonucleótido puede comprender una secuencia con al menos cinco LNA, un LNA en el extremo 5', un LNA en el extremo 3' y no más de tres LNA contiguos. El oligonucleótido puede comprender una secuencia con al menos cinco LNA, un LNA en el extremo 5', un LNA en el extremo 3' y no más de tres LNA contiguos, en donde la secuencia tiene al menos 16 nucleótidos de longitud. La secuencia puede ser sustancialmente o completamente complementaria a un ARN, tal como ARNm o miARN, en donde una secuencia sustancialmente complementaria puede tener de 1 a 4 desajustes (por ejemplo, 1 o 2 desajustes) con respecto a su secuencia objetivo. En una modalidad, la secuencia objetivo es un miARN, de manera que el oligonucleótido es un inhibidor de miARN o un antimir. El miARN puede ser cualquier miARN, tal como, pero que no se limita a, los enumerados en la Tabla 1 o la Tabla 2. Los ejemplos ilustrativos de utilidades terapéuticas de miARN se describen en las referencias de patentes de Estados Unidos y PCT enumeradas en la Tabla 2 más abajo. Las formas maduras y preprocesadas de miARN se describen en las referencias de las patentes enumeradas en la Tabla 2.

Tabla 1

<u>miRNA</u>	<u>Secuencia de miRNA</u>	<u>SEQ ID NO:</u>
1	UGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAU	1
100	AACCCGUAGAUCCGAACUUGUG	2
10a	UACCCUGUAGAUCCGAAUUUGUG	3
10b	UACCCUGUAGAACCGAAUUUGUG	4
125b	UCCUGAGACCCUAACUUGUGA	5
126	UCGUACCGUGAGUAAUUAUGCG	6
128	UCACAGUGAACCGGUCUCUUU	7
133a	UUUGGUCCCCUUAACACGUG	8
133b	UUUGGUCCCCUUAACACGCUA	9
139	UCUACAGUGCACGUGUCUCCAG	10
143	UGAGAUGAAGCACUGUAGCUC	11
145	GUCCAGUUUCCAGGAUCCCU	12
146a	UGAGAACUGAAUCCAUGGGUU	13
146b	UGAGAACUGAAUCCAUAGGCU	14
150	UCUCCCAACCCUUGUACCAGUG	15

# ES 2 801 875 T3

	15a	UAGCAGCACAUAAUGGUUUGUG	16
	15b	UAGCAGCACAUCAUGGUUUACA	17
5	16	UAGCAGCACGUAAAUAUUGGCG	18
	181b	AACAUUCAUUGCUGUCGGUGGGU	19
	195	UAGCAGCACAGAAAUAUUGGC	20
10	197	UUCACCACCUUCUCCACCCAGC	21
	199a	CCCAGUGUUCAGACUACCUGUUC	22
	199b-5p	CCCAGUGUUUAGACUAUCUGUUC	23
15	199b-3p	ACAGUAGUCUGCACAUAUUGGUUA	24
	208a	AUAAGACGAGCAAAAAGCUUGU	25
	208b	AUAAGACGAACAAAAGGUUUGU	26
20	20a	UAAAGUGCUUAUAGUGCAGGUAG	27
	21	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA	28
	214	ACAGCAGGCACAGACAGGCAGU	29
	22	AAGCUGCCAGUUGAAGAACUGU	30
25	221	AGCUACAUUGUCUGCUGGGUUUC	31
	222	AGCUACAUCUGGCUACUGGGU	32
	224	CAAGUCACUAGUGGUUCCGUU	33
30	23a	AUCACAUUGCCAGGGAUUUCC	34
	24	UGGCUCAGUUCAGCAGGAACAG	35
	25	CAUUGCACUUGUCUCGGUCUGA	36
35	26a	UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU	37
	26b	UUCAAGUAAUUCAGGAUAGGU	38
	28	AAGGAGCUCACAGUCUAUUGAG	39
40	29a	UAGCACCAUCUGAAAUCGGUUA	40
	29b	UAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUU	41
	29c	UAGCACCAUUUGAAAUCGGUUA	42
45	30a	UGUAAACAUCCUCGACUGGAAG	43
	30b	UGUAAACAUCCUACACUCAGCU	44
	30c	UGUAAACAUCCUACACUCUCAGC	45
50	30d	UGUAAACAUCCCCGACUGGAAG	46
	30e	UGUAAACAUCCUUGACUGGAAG	47
	33a	GUGCAUUGUAGUUGCAUUGCA	48
55	33b	GUGCAUUGCUGUUGCAUUGC	49
	34a	UGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGU	50
	34b	CAAUCACUAAUCCACUGCCAU	51
	34c	AGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGC	52
60	320	AAAAGCUGGGUUGAGAGGGCGA	53
	342-3p	UCUCACACAGAAAUCGCACCCGU	54
	382	GAAGUUGUUCGUGGUGGAUUCG	55
65	422a	ACUGGACUUAGGGUCAGAAGGC	56

5	378	ACUGGACUUGGAGUCAGAAGG	57
	378*	CUCCUGACUCCAGGUCCUGUGU	58
	424	CAGCAGCAAUUAUGUUUUGAA	59
	451	AAACCGUUACCAUACUGAGUU	60
	483-3p	UCACUCCUCUCCUCCCGUCUU	61
10	484	UCAGGCUCAGUCCCCUCCCGAU	62
	486-5p	UCCUGUACUGAGCUGCCCCGAG	63
	497	CAGCAGCACACUGUGGUUUGU	64
15	499	UUAAGACUUGCAGUGAUGUUU	65
	542-5p	UCGGGGAUCAUCAUGUCACGAGA	66
	92a	UAUUGCACUUGUCCCGGCCUGU	67
20	92b	UAUUGCACUCGUCCCGGCCUCC	68
	let-7a	UGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUU	69
	let-7b	UGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUU	70
	let-7c	UGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUU	71
25	let-7d	AGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUU	72
	let-7e	UGAGGUAGGAGGUUGUAUAGUU	73
	let-7f	UGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUU	74
30	let-7g	UGAGGUAGUAGUUUGUACAGUU	75

Tabla 2

35	<b>miRNA</b>	<b>Indicaciones</b>	<b>Referencia</b>
	miR-208a/miR-208b/miR-499	Hipertrofia cardíaca patológica, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca	WO 2008/016924 (208a)
40			WO 2009/018492 (208b/499)
	miR-208a/miR-208b	Trastornos metabólicos (obesidad, hiperlipidemia, diabetes, síndrome metabólico, hipercolesterolemia; esteatosis hepática)	PCT/US2012/059349, presentada el 8 de October de 2012
45	miR-15/miR-16/miR-195	Hipertrofia cardíaca patológica, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca	WO 2009/062169
50	miR-29	Agentes profibróticos para convertir placas blandas (placas vulnerables) en tejido fibrótico; inducir la deposición de colágeno	WO 2009/018493
	miR-126	Vascularización patológica	WO 2010/019574
	miR-145	Lesión muscular	WO 2007/070483
55	miR-1/miR-133	Lesión muscular (antagonista/ agonista de cada miRNA aplicado en combinación en diferentes momentos)	WO 2007/070483
	miR-451	Policitemia	WO 2012/148373
60	miR-378/miR-378*	Trastornos metabólicos (obesidad, hiperlipidemia, diabetes, síndrome metabólico, hipercolesterolemia; esteatosis hepática);	WO 2011/153542
		Hipertrofia cardíaca patológica, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca	
65	miR-92	Promueve la angiogénesis y la reparación de los vasos	US 2010/0324118 A1

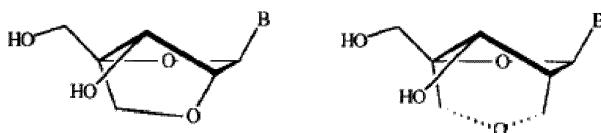
miR-34a	Infarto del miocardio	US 2012/0238619 A1
miR-145	Hipertensión arterial pulmonar	WO 2012/153135
miR-33	Hepatotoxicidad inducida por estatinas, colestasis, aumento del colesterol HDL	US 20110281933 A1

En algunos ejemplos, el oligonucleótido comprende una secuencia que es sustancialmente o completamente complementaria a un miARN que se selecciona del grupo que consiste en, pero que no se limita a: miR-15a, miR-15b, miR-16-1, miR-16-2, miR-24, miR-25, miR-26a, miR-497, miR-195, miR-424, un miembro de la familia let 7, miR-21, miR-199a-b, miR-214, miR-10a-b, miR-16, miR-125b, miR-146a-b, miR-221, miR-222, un miembro de la familia miR-30, miR-126, miR-133, miR-1, miR-143, miR-145, miR-486, miR-92a, miR-320, miR-1-1, miR-1-2, miR-451, miR-378, miR-378\*, miR-92, miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-29 o miR-33. En las modalidades, el miARN no es miR208a, miR208b o miR-499, como se describe en la Publicación Internacional Núm. WO 2012/083005. En algunas modalidades, el miARN se expresa en un tejido específico, tal como el riñón, el hígado o el tejido cardíaco. En otra modalidad más, el miARN se expresa selectivamente en un tejido, tal como el riñón, el hígado o el tejido cardíaco.

En otro ejemplo más, el oligonucleótido de la presente descripción puede comprender una secuencia complementaria a la región de referencia de un miARN, en donde la secuencia comprende al menos cinco LNA. La "región de referencia de un miARN" es la porción que abarca las bases 2 a 9 en el extremo 5' del miARN. El miARN puede ser cualquier miARN, tal como, pero que no se limita a los enumerados en la Tabla 1 o la Tabla 2. El miARN puede ser, pero que no se limita a: miR-15a, miR-15b, miR-16-1, miR-16-2, miR-24, miR-25, miR-26a, miR-497, miR-195, miR-424, un miembro de la familia let 7, miR-21, miR-199a-b, miR-214, miR-10a-b, miR-16, miR-125b, miR-146a-b, miR-221, miR-222, un miembro de la familia miR-30, miR-126, miR-133, miR-1, miR-143, miR-145, miR-486, miR-92a, miR-320, miR-1-1, miR-1-2, miR-451, miR-378, miR-378\*, miR-92, miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-29 o miR-33. En las modalidades, el miARN no es miR208a, miR208b o miR-499. La secuencia puede ser sustancialmente o completamente complementaria al miARN. En algunas modalidades, el miARN se expresa en un tejido específico, tal como el riñón, el hígado o el tejido cardíaco. En otra modalidad más, el miARN se expresa selectivamente en un tejido, tal como el riñón, el hígado o el tejido cardíaco. En algunas modalidades, el miARN se expresa selectivamente en un tipo de célula particular, que incluye, pero que no se limita a, los cardiomiocitos, los miocitos, los fibroblastos, las células de músculo liso, las células endoteliales y los monocitos.

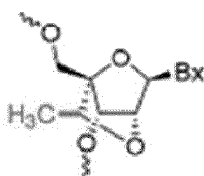
El oligonucleótido que comprende una secuencia complementaria a la región de referencia de un miARN, en donde la secuencia comprende al menos cinco LNA, puede comprender un LNA en el extremo 5' o un LNA en el extremo 3', o ambos un LNA en el extremo 5' y en el extremo 3'. En un ejemplo, el oligonucleótido que comprende al menos 5 LNA, un LNA en el extremo 5' y/o un LNA en el extremo 3', también tiene tres o menos LNA consecutivos. En las modalidades, la secuencia tiene al menos 16 nucleótidos de longitud. La secuencia complementaria a la región de referencia de un miARN puede ser sustancialmente complementaria o completamente complementaria.

El oligonucleótido de la presente invención contiene uno o más residuos de ácido nucleico bloqueado (LNA), o "nucleótidos bloqueados". Los LNA se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos núms. 6,268,490; 6,316,198; 6,403,566; 6,770,748; 6,998,484; 6,670,461; y 7,034,133. Los LNA son nucleótidos o ribonucleótidos modificados que contienen un puente adicional entre los carbonos 2' y 4' del resto de azúcar ribosa que da como resultado una conformación "bloqueada" y/o estructura bicíclica. En una modalidad, el oligonucleótido contiene uno o más LNA que tienen la estructura mostrada por la estructura A más abajo. Alternativamente o, además, el oligonucleótido puede contener uno o más LNA que tienen la estructura mostrada por la estructura B más abajo. Alternativamente o, además, el oligonucleótido contiene uno o más LNA que tienen la estructura mostrada por la estructura C más abajo.



A

B



C

Otros nucleótidos bloqueados adecuados que pueden incorporarse en los oligonucleótidos de la presente invención incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos núms. 6,403,566 y 6,833,361.

En las modalidades ilustrativas, los nucleótidos bloqueados tienen un puente de metileno de 2' a 4', como se muestra en la estructura A, por ejemplo. En otras modalidades, el puente comprende un grupo metileno o etileno, que puede estar sustituido y que puede tener o no un enlace éter en la posición 2'.

El oligonucleótido puede comprender, consistir esencialmente en, o consistir en, una secuencia antisentido para un ARNm o miARN. En una modalidad, el oligonucleótido comprende una secuencia antisentido dirigida a un miARN. Por ejemplo, el oligonucleótido comprende una secuencia antisentido que es suficientemente complementaria a una secuencia de miARN para hibridarse con el miARN endógeno en condiciones fisiológicas. En tales ejemplos, el oligonucleótido puede comprender una secuencia que es al menos parcialmente complementaria a una secuencia de miARN maduro, por ejemplo, al menos aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, o aproximadamente 99 % complementaria a una secuencia de miARN maduro, tal como, pero que no se limita a, un miARN en la Tabla 1, Tabla 2, o cualquiera de los siguientes miARN: miR-15a, miR-15b, miR-16-1, miR-16-2, miR-24, miR-25, miR-26a, miR-497, miR-195, miR-424, un miembro de la familia let 7, miR-21, miR-199a-b, miR-214, miR-10a-b, miR-16, miR-125b, miR-146a-b, miR-221, miR-222, un miembro de la familia miR-30, miR-126, miR-133, miR-1, miR-143, miR-145, miR-486, miR-92a, miR-320, miR-1-1, miR-1-2, miR-451, miR-378, miR-378\*, miR-92, miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-29 o miR-33. En las modalidades, el miARN no es miR208a, miR208b o miR-499. En un ejemplo, el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia que es 100 % complementaria a una secuencia de miARN maduro, tal como, pero que no se limita a, un miARN seleccionado del grupo que consiste en miR-15a, miR-15b, miR-16-1, miR-16-2, miR-24, miR-25, miR-26a, miR-497, miR-195, miR-424, un miembro de la familia let 7, miR-21, miR-199a-b, miR-214, miR-10a-b, miR-16, miR-125b, miR-146a-b, miR-221, miR-222, un miembro de la familia miR-30, miR-126, miR-133, miR-1, miR-143, miR-145, miR-486, miR-92a, miR-320, miR-1-1, miR-1-2, miR-451, miR-378, miR-378\*, miR-92, miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-29 o miR-33. En las modalidades, el miARN no es miR208a, miR208b o miR-499. En las modalidades, el miARN no es miR-208a, miR-208b o miR-499.

El oligonucleótido generalmente tiene una secuencia de nucleótidos diseñada para dirigirse al miARN maduro. El oligonucleótido puede, en estas u otras modalidades, también o alternativamente estar diseñado para dirigirse a las formas pre o pri-miARN. En ciertas modalidades, el oligonucleótido puede estar diseñado para tener una secuencia que contiene de 1 a 5 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) desajustes con relación a la secuencia de miARN completamente complementaria (madura). En las modalidades, el miARN no es miR-208a, miR-208b o miR-499. En ciertas modalidades, tales secuencias antisentido pueden incorporarse en el shARN u otras estructuras de ARN que contienen porciones de horquilla y lazo, por ejemplo.

En ciertas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de nucleótidos que es completamente complementaria (es decir, completamente complementaria) a una secuencia de nucleótidos de un miARN. En las modalidades, el miARN no es miR-208a, miR-208b o miR-499. En modalidades particulares, el oligonucleótido comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una secuencia completamente complementaria a la secuencia de nucleótidos de un miARN. En este contexto, "consiste esencialmente en" incluye la adición opcional de nucleótidos (por ejemplo, uno o dos) en uno o ambos extremos 5' y 3', siempre que los nucleótidos adicionales no afecten sustancialmente (como definido por un aumento en el IC50 de no más del 20 %) la inhibición de la actividad del miARN blanco del oligonucleótido en el ensayo de luciferasa dual o en el modelo de ratón.

El oligonucleótido puede tener de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 nucleótidos de longitud, de aproximadamente 18 a aproximadamente 50 nucleótidos de longitud, de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 nucleótidos de longitud, o de aproximadamente 11 a aproximadamente 16 nucleótidos de longitud. El oligonucleótido en algunos ejemplos tiene aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, o aproximadamente 18 nucleótidos de longitud. En las modalidades, el oligonucleótido tiene al menos 16 nucleótidos de longitud.

El oligonucleótido generalmente contiene al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 7, o al menos aproximadamente 9 LNA, pero en varios ejemplos no está completamente compuesto por LNA. Generalmente, el número y la posición de los LNA es de manera que el oligonucleótido reduce la actividad del ARNm o del miARN. En una modalidad, el número y la posición de los LNA es de manera que el oligonucleótido ha aumentado la eficacia *in vivo* en comparación con un oligonucleótido con un número y/o posición diferente de los LNA. En ciertas modalidades, el oligonucleótido no contiene un tramo de nucleótidos con más de cuatro, o más de tres, LNA contiguos. Por ejemplo, el oligonucleótido comprende no más de tres LNA contiguos. En estas u otras modalidades, el oligonucleótido puede comprender una región o secuencia que es sustancialmente o completamente complementaria a la región de referencia del miARN, en la que la región o secuencia comprende al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco nucleótidos bloqueados. En las modalidades, el miARN no es miR-208a, miR-208b o miR-499.

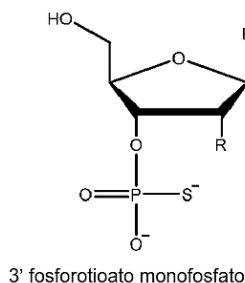
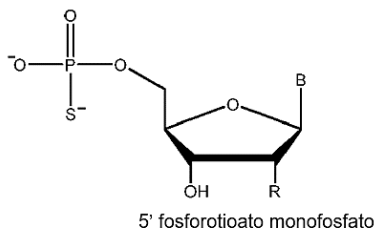
En las modalidades, el oligonucleótido contiene al menos nueve nucleótidos bloqueados. Por ejemplo, el oligonucleótido puede contener nueve nucleótidos bloqueados y siete nucleótidos no bloqueados. En los ejemplos, el patrón de los LNA

- puede ser de manera que, desde el extremo 5' hasta el extremo 3' del oligonucleótido, al menos las posiciones 1, 6, 10, 13 y 15 son LNA. En algunos ejemplos, el patrón de LNA puede ser de manera que, desde el extremo 5' hasta el extremo 3' del oligonucleótido, al menos las posiciones 1, 6, 10, 11, 13 y 16 son LNA. En ciertas modalidades, desde el extremo 5' hasta el extremo 3' del oligonucleótido, las posiciones 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15 y 16 son LNA, y las posiciones restantes son nucleótidos no bloqueados. En algunos ejemplos, desde el extremo 5' hasta el extremo 3' del oligonucleótido, las posiciones 1, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 14 y 16 son LNA, y las posiciones restantes son nucleótidos no bloqueados. Por ejemplo, en una modalidad, un oligonucleótido puede comprender al menos 16 nucleótidos, en los que desde el extremo 5' hasta el extremo 3' del oligonucleótido, las posiciones 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15 y 16 son LNA, y las posiciones restantes son nucleótidos no bloqueados, en donde el oligonucleótido es un inhibidor de miARN.
- Por ejemplo, el oligonucleótido puede comprender al menos 16 nucleótidos, en los que desde el extremo 5' hasta el extremo 3' del oligonucleótido, las posiciones 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15 y 16 son LNA, y las posiciones restantes son nucleótidos no bloqueados, el oligonucleótido es al menos parcialmente complementario a un miARN, en el que el miARN puede, en las modalidades, no ser miR-208a, miR-208b o miR-499. En otro ejemplo, el oligonucleótido puede comprender al menos 16 nucleótidos, en los que desde el extremo 5' hasta el extremo 3' del oligonucleótido, las posiciones 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14 y 16 son LNA, y las posiciones restantes son nucleótidos no bloqueados, el oligonucleótido es al menos parcialmente complementario a un miARN, en el cual el miARN puede en algunos ejemplos, no ser miR-208a, miR-208b o miR-499. En otro ejemplo más, el oligonucleótido puede comprender al menos 16 nucleótidos, en los que desde el extremo 5' hasta el extremo 3' del oligonucleótido, las posiciones 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15 y 16 son LNA, y las posiciones restantes son nucleótidos no bloqueados, el oligonucleótido es al menos parcialmente complementario a la región de referencia de un miARN, en el que el miARN puede, en las modalidades, no ser miR-208a, miR-208b o miR-499. En algunos ejemplos, el oligonucleótido se selecciona de las Tablas 3, 5, 6, 7, 8 o 9. En ciertos ejemplos, el oligonucleótido es un compuesto seleccionado de M-10101, M-10707, M-11192, M-11185, M-10518 o M-11127.
- Para los nucleótidos no bloqueados, el nucleótido puede contener una modificación 2' con respecto a un hidroxilo 2'. Por ejemplo, la modificación 2' puede ser 2' desoxi. La incorporación de nucleótidos modificados en 2' en oligonucleótidos antisentido puede aumentar tanto la resistencia de los oligonucleótidos a las nucleasas como su estabilidad térmica con el ARN complementario. Varias modificaciones en las posiciones 2' pueden seleccionarse independientemente de aquellas que proporcionan una mayor sensibilidad a la nucleasa, sin comprometer las interacciones moleculares con el ARN objetivo o la maquinaria celular. Tales modificaciones pueden seleccionarse en función de su mayor potencia *in vitro* o *in vivo*. En la presente descripción se describen métodos ilustrativos para determinar la potencia incrementada (por ejemplo, IC50) para la inhibición de miARN, incluido el ensayo de luciferasa dual y la expresión *in vivo* del miARN o la desrepresión del objetivo.
- En algunas modalidades, la modificación 2' puede seleccionarse independientemente de O-alquilo (que puede estar sustituido), halo y desoxi (H). Sustancialmente todas, o todas las posiciones de nucleótidos 2' de los nucleótidos no bloqueados pueden modificarse en ciertas modalidades, por ejemplo, como se selecciona independientemente de O-alquilo (por ejemplo, O-metilo), halo (por ejemplo, fluoro), desoxi (H), y amino. Por ejemplo, las modificaciones 2' pueden seleccionarse cada una independientemente de O-metilo y fluoro. En modalidades ilustrativas, los nucleótidos purina tienen cada uno un 2' OMe y los nucleótidos pirimidina tienen cada uno un 2'-F. En ciertas modalidades, de una a aproximadamente cinco posiciones 2', o de aproximadamente una a aproximadamente tres posiciones 2' no se modifican (por ejemplo, como hidroxilos 2').
- Las modificaciones 2' de acuerdo con la invención también incluyen pequeños sustituyentes de hidrocarburos. Los sustituyentes de hidrocarburos incluyen alquilo, alqueno, alquino y alcoialquilo, donde el alquilo (incluida la porción alquilo de alcoxi), alqueno y alquino puede estar sustituido o no sustituido. El alquilo, alqueno y alquino pueden ser alquilo, alqueno o alquino de C1 a C10, tales como de C1, C2 o C3. Los sustituyentes de hidrocarburos pueden incluir uno o dos o tres átomos que no son de carbono, que pueden seleccionarse independientemente de N, O y/o S. Las modificaciones 2' pueden incluir además el alquilo, alqueno y alquino como O-alquilo, O-alqueno y O-alquino.
- Las modificaciones 2' ilustrativas de acuerdo con la invención incluyen las modificaciones 2'-O-alquilo (alquilo C1-3, tal como 2'OMe o 2'OEt), 2'-O-metoxietil (2'-O-MOE), 2'-O-aminopropilo (2'-O-AP), 2'-O-dimetilaminoetil (2'-O-DMAOE), 2'-O-dimetilaminopropilo (2'-O-DMAP), 2'-O-dimetilaminoetiloxietil (2'-O-DMAEOE), o 2'-ON-metilacetamido (2'-O-NMA).
- En ciertas modalidades, el oligonucleótido contiene al menos una modificación 2'-halo (por ejemplo, en lugar de un 2' hidroxilo), tal como 2'-fluoro, 2'-cloro, 2'-bromo y 2'-yodo. En algunas modalidades, la modificación 2' del halo es fluoro. El oligonucleótido puede contener de 1 a aproximadamente 5 modificaciones de 2'-halo (por ejemplo, fluoro), o de 1 a aproximadamente 3 modificaciones de 2'-halo (por ejemplo, fluoro). En algunas modalidades, el oligonucleótido contiene todos los nucleótidos 2'-fluoro en posiciones no bloqueadas, o 2'-fluoro en todos los nucleótidos pirimidina no bloqueados. En ciertas modalidades, los grupos 2'-fluoro están independientemente di, tri o no metilados.
- El oligonucleótido puede tener una o más modificaciones 2'-desoxi (por ejemplo, H para 2' hidroxilo), y en algunas modalidades, contiene de 2 a aproximadamente 10 modificaciones 2'-desoxi en posiciones no bloqueadas, o contiene 2'-desoxi en todas las posiciones no bloqueadas.

En modalidades ilustrativas, el oligonucleótido contiene posiciones 2' modificadas como 2'OMe en posiciones no bloqueadas. Alternativamente, los nucleótidos purina no bloqueados se modifican en la posición 2' como 2'OMe, con los nucleótidos pirimidina no bloqueados modificados en la posición 2' como 2'-fluoro.

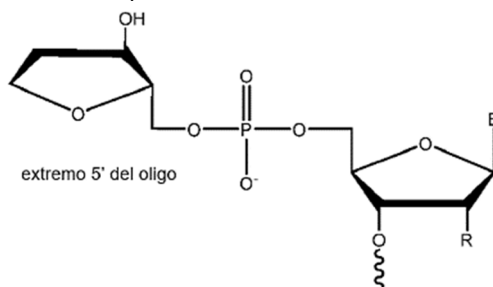
En ciertas modalidades, el oligonucleótido comprende además al menos una modificación terminal o "caperuza". La caperuza puede ser una estructura de caperuza 5' y/o 3'. Los términos "caperuza" o "extremo de caperuza" incluyen modificaciones químicas en cualquiera de los extremos del oligonucleótido (con respecto a los ribonucleótidos terminales), e incluyen modificaciones en el enlace entre los dos últimos nucleótidos en el extremo 5' y los dos últimos nucleótidos en el extremo 3'. La estructura de la caperuza como se describió en la presente descripción puede aumentar la resistencia del oligonucleótido a las exonucleasas sin comprometer las interacciones moleculares con el ARN diana o la maquinaria celular. Tales modificaciones pueden seleccionarse en función de su mayor potencia *in vitro* o *in vivo*. La caperuza puede estar presente en el extremo 5' (caperuza 5') o en el extremo 3' (caperuza 3') o puede estar presente en ambos extremos. En ciertas modalidades, la caperuza 5' y/o 3' se selecciona independientemente de monofosfato de fosforotioato, residuo abásico (resto), enlace de fosforotioato, nucleótido 4'-tio, nucleótido carbocíclico, enlace de fosforoditioato, nucleótido invertido o resto abásico invertido (2'-3' o 3'-3'), monofosfato de fosforoditioato y resto metilfosfonato. Los enlaces de fosforotioato o fosforoditioato, cuando forman parte de una estructura de caperuza, generalmente se colocan entre los dos nucleótidos terminales en el extremo 5' y los dos nucleótidos terminales en el extremo 3'.

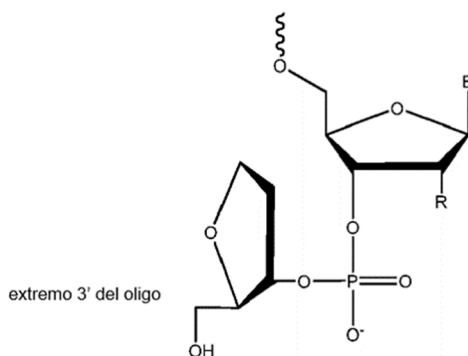
En ciertas modalidades, el oligonucleótido tiene al menos un fosforotioato monofosfato terminal. El fosforotioato monofosfato puede soportar una mayor potencia al inhibir la acción de las exonucleasas. El monofosfato de fosforotioato puede estar en el extremo 5' y/o 3' del oligonucleótido. Un monofosfato de fosforotioato se define por las siguientes estructuras, donde B es base y R es una modificación 2' como se describió anteriormente:



Cuando la estructura de la caperuza puede soportar la química de un nucleótido bloqueado, la estructura de la caperuza puede incorporar un LNA como se describió en la presente descripción.

Los enlaces de fosforotioato pueden estar presentes en algunas modalidades, tal como entre los dos últimos nucleótidos en el extremo 5' y 3' (por ejemplo, como parte de una estructura de caperuza), o como alternando con enlaces fosfodiéster. En estas u otras modalidades, el oligonucleótido puede contener al menos un residuo abásico terminal en uno o ambos extremos 5' y 3'. Un resto abásico no contiene una base de nucleótidos purina o pirimidina comúnmente reconocida, como adenosina, guanina, citosina, uracilo o timina. Por lo tanto, tales restos abásicos carecen de una base de nucleótidos o tienen otros grupos químicos que no son de base de nucleótidos en la posición 1'. Por ejemplo, el nucleótido abásico puede ser un nucleótido abásico inverso, por ejemplo, donde una fosforamidita abásica inversa está acoplada a través de una amidita 5' (en lugar de 3' amidita) dando como resultado un enlace fosfato 5'-5'. La estructura de un nucleósido abásico inverso para el extremo 5' y el extremo 3' de un polinucleótido se muestra a más abajo.





El oligonucleótido puede contener uno o más enlaces de fosforotioato. Los enlaces de fosforotioato se han usado para hacer que los oligonucleótidos sean más resistentes a la escisión de nucleasa. Por ejemplo, el polinucleótido puede estar parcialmente unido a fosforotioato, por ejemplo, los enlaces de fosforotioato se pueden alternar con enlaces de fosfodiéster. Sin embargo, en ciertas modalidades, el oligonucleótido está completamente unido a fosforotioato. En otras modalidades, el oligonucleótido tiene de uno a cinco o de uno a tres enlaces fosfato.

En algunas modalidades, el nucleótido tiene una o más bases modificadas con carboxamido como se describió en el documento WO 2012/061810 que incluye con respecto a todas las modificaciones ilustrativas de pirimidina carboxamido descritas en el mismo con sustituyentes heterocíclicos.

La síntesis de oligonucleótidos, incluidos los polinucleótidos modificados, mediante síntesis en fase sólida es bien conocida y se revisa en *New Chemical Methods for Synthesizing Polynucleotides*. Caruthers MH, Beaucage SL, Efcavitch JW, Fisher EF, Matteucci MD, Stabinsky Y. *Nucleic Acids Symp.* núm. de serie 1980;(7):215-23.

El oligonucleótido puede incorporarse dentro de una variedad de conjuntos o composiciones macromoleculares. Tales complejos para el suministro pueden incluir una variedad de liposomas, nanopartículas y micelas, formulados para el suministro a un paciente. Los complejos pueden incluir una o más moléculas fusogénicas o lipófilas para iniciar la penetración a la membrana celular. Tales moléculas se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos 7,404,969 y en la Patente de Estados Unidos 7,202,227. Alternativamente, el oligonucleótido puede comprender además un grupo lipófilo pendiente para ayudar al suministro celular, tal como los ácidos grasos y los descritos en el documento WO 2010/129672. En algunas modalidades, el oligonucleótido puede comprender además un grupo hidrófilo pendiente para dirigir el oligonucleótido a tejidos particulares. Por ejemplo, en una modalidad, el oligonucleótido puede conjugarse con un resto de azúcar, tal como con manosa-6-fosfato o un aminoazúcar, tal como N-acetilglucosamina.

Los oligonucleótidos de la invención pueden formularse como una variedad de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se prepararán en una forma apropiada para la aplicación prevista. Generalmente, esto implicará preparar composiciones que esencialmente están libres de pirógenos, así como también otras impurezas que podrían ser perjudiciales para un sujeto. Los sistemas ilustrativos de suministro/formulación incluyen sistemas de dispersión coloidal, complejos de macromoléculas, nanocápsulas, nanopartículas, microesferas, perlas y sistemas basados en lípidos que incluyen emulsiones de aceite en agua, micelas, micelas mixtas y liposomas. Las emulsiones grasas disponibles comercialmente que son adecuadas para administrar los ácidos nucleicos de la invención a los tejidos del músculo cardíaco y esquelético incluyen Intralipid®, Liposyn®, Liposyn® II, Liposyn® III, Nutrilipid y otras emulsiones lipídicas similares. Un sistema coloidal preferido para usar como vehículo de suministro *in vivo* es un liposoma (es decir, una vesícula de membrana artificial). La preparación y uso de tales sistemas es bien conocida en la técnica. Las formulaciones ilustrativas también se describen en las patentes de Estados Unidos núms. 5,981,505; 6,217,900; 6,383,512; 5,783,565; 7,202,227; 6,379,965; 6,127,170; 5,837,533; 6,747,014; y WO03/093449.

Las composiciones o formulaciones pueden emplear una pluralidad de oligonucleótidos terapéuticos, que incluyen al menos uno descrito en la presente descripción. Por ejemplo, la composición o formulación puede emplear al menos 2, 3, 4 o 5 inhibidores de miARN descritos en la presente descripción. En otra modalidad, un oligonucleótido de la presente invención puede usarse en combinación con otras modalidades terapéuticas. Las combinaciones también se pueden lograr poniendo en contacto la célula con más de una composición o formulación distinta, al mismo tiempo. Alternativamente, las combinaciones pueden administrarse secuencialmente.

En algunas modalidades, el oligonucleótido se formula para administración subcutánea o intravenosa convencional, por ejemplo, por la formulación con el diluyente acuoso apropiado, que incluye agua estéril y solución salina normal.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas pueden emplear sales y tampones apropiados para estabilizar los vehículos de suministro y permitir la absorción por las células objetivo. Las composiciones acuosas de la presente invención comprenden una cantidad efectiva del vehículo de suministro que comprende el inhibidor del oligonucleótido (por ejemplo, liposomas, nanopartícula, u otros complejos), disuelto o disperso en un portador o medio acuoso farmacéuticamente aceptable. Las frases "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se refieren a las entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas u otras reacciones

indeseadas, cuando se administran a un sujeto. Como se usa en la presente descripción, "portador farmacéuticamente aceptable" puede incluir uno o más disolventes, tampones, soluciones, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y aceptables similares para usar en la formulación de productos farmacéuticos, tales como productos farmacéuticos adecuados para administración a humanos.

5 El uso de tales medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Se pueden incorporar además ingredientes activos suplementarios en las composiciones.

La administración o el suministro de estas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención será a través de cualquier ruta común siempre que el tejido objetivo esté disponible a través de esa ruta. Por ejemplo, la administración puede ser tópica o por inyección intradérmica, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, intracoronaria, intratecal o intravenosa, o por inyección directa en el tejido diana (por ejemplo, tejido cardíaco). La estabilidad y/o potencia de los oligonucleótidos descritos en la presente descripción permite rutas de administración convenientes, que incluyen subcutánea, intradérmica, intravenosa e intramuscular. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un oligonucleótido descrito en la presente descripción también pueden administrarse mediante sistemas de catéter o sistemas que aíslan la circulación coronaria para suministrar agentes terapéuticos al corazón. En la técnica se conocen diversos sistemas de catéteres para suministrar agentes terapéuticos al corazón y a la vasculatura coronaria. Algunos ejemplos no limitativos de métodos de administración basados en catéteres o métodos de aislamiento coronario adecuados para su uso en la administración de la presente invención se describen en las patentes de Estados Unidos núms. 6,416,510; 6,716,196; y 6,953,466; Publicaciones PCT núms WO 2005/082440 y WO 2006/089340; y Publicaciones de patentes de Estados Unidos núms. 2007/0203445, 2006/0148742, y 2007/0060907.

Las composiciones o formulaciones también pueden administrarse por vía parenteral o intraperitoneal. A modo de ilustración, las soluciones de los conjugados como base libre o sales farmacológicamente aceptables pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un surfactante, tal como la hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden prepararse además en glicerina, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones generalmente contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable o suministro de catéter incluyen, por ejemplo, soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Generalmente, estas preparaciones son estériles y fluidas en la medida en que existe una fácil inyectabilidad. Las preparaciones deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento y deben preservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. Los solventes o medios de dispersión apropiados pueden contener, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como la lecitina, con el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión, y con el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede proporcionarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede proporcionarse mediante el uso en las composiciones de agentes de absorción retardada, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar por la incorporación de los conjugados en una cantidad apropiada en un solvente junto con cualquier otro ingrediente (por ejemplo, como se enumeró anteriormente) según se desee. Generalmente, las dispersiones se preparan por la incorporación de varios ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y otros ingredientes deseados, por ejemplo, de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de las soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos incluyen las técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente o ingredientes activos más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución filtrada estéril de los mismos.

Después de la formulación, las soluciones serán administradas preferentemente de forma compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad tal que sea terapéuticamente efectiva. Las formulaciones son fácilmente administradas en una variedad de formas de dosificación tales como soluciones inyectables, cápsulas de liberación de fármacos y similares. Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución generalmente está tamponada adecuadamente y el diluyente líquido primero se vuelve isotónico, por ejemplo, con suficiente solución salina o glucosa. Tales soluciones acuosas pueden usarse, por ejemplo, para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Preferentemente, se emplean medios acuosos estériles como es conocido por los expertos en la técnica, particularmente a la luz de la presente descripción. A modo de ilustración, una dosis única puede disolverse en 1 ml de solución isotónica de NaCl y agregarse a 1000 ml de fluido de hipodermoclasia o inyectarse en el sitio de infusión propuesto (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences" 15ta Edición, páginas 1035-1038 y 1570-1580). Algunas variaciones en la dosificación ocurrirán necesariamente en dependencia de la afección del sujeto a tratar. La persona responsable de la administración determinará en cualquier caso la dosis adecuada para el sujeto individual. Además, para la administración en humanos, las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza según lo exigen los estándares de la Oficina de Biológicos de la FDA.

La presente descripción proporciona un método para administrar oligonucleótidos a una célula (por ejemplo, como parte de una composición o formulación descrita en la presente descripción), y métodos para tratar, mejorar o prevenir la progresión de una afección en un sujeto. Como se usa en la presente descripción, el término "sujeto" o "paciente" se refiere a cualquier vertebrado, incluidos, entre otros, humanos y otros primates (*por ejemplo*, chimpancés y otras especies de simios y monos), animales de granja (*por ejemplo*, bovinos, ovinos, porcinos, caprinos y equinos), mamíferos domésticos (*por ejemplo*, perros y gatos), animales de laboratorio (*por ejemplo*, roedores tales como ratones, ratas y conejillos de indias) y aves (*por ejemplo*, aves domésticas, salvajes y de caza tales como pollos, pavos y otras aves gallináceas, patos, gansos y similares). En algunos ejemplos, el sujeto es un mamífero. En otros ejemplos, el sujeto es un humano.

El oligonucleótido o la composición farmacéutica puede ponerse en contacto *in vitro* o *in vivo* con una célula objetivo (por ejemplo, una célula de mamífero). La célula puede ser una célula renal, hepática, vascular o cardíaca.

El método generalmente comprende administrar el oligonucleótido o la composición que lo comprende a un sujeto o a una célula. El oligonucleótido, como se describió en la presente descripción, puede ser un inhibidor de ARNm o de miARN. En las modalidades, el inhibidor de miARN no es un inhibidor de miR-208a, un inhibidor de miR-208b o un inhibidor de miR-499. Por lo tanto, el paciente puede tener una afección asociada, mediada o resultante de la expresión o desregulación de un ARNm o miARN. Tales afecciones incluyen, pero que no se limitan a, afecciones cardiovasculares, tales como hipertrofia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva), isquemia miocárdica, lesión por isquemia-reperusión, daño vascular, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, placa vulnerable, reestenosis o fibrosis cardíaca patológica. Otras afecciones pueden incluir afecciones metabólicas, afecciones renales (por ejemplo, isquemia renal), afecciones hepáticas o afecciones pulmonares. Por lo tanto, la descripción proporciona el uso de los oligonucleótidos modificados y las composiciones de la presente invención para tratar tales afecciones y para la preparación de medicamentos para tales tratamientos.

En ciertos ejemplos, el sujeto (por ejemplo, el paciente humano) tiene uno o más factores de riesgo para una afección, como, por ejemplo, hipertensión no controlada de larga evolución, enfermedad valvular no corregida, angina crónica, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, predisposición congénita a enfermedades del corazón e hipertrofia patológica. Alternativamente o, además, el paciente puede haber sido diagnosticado con una predisposición genética a, por ejemplo, hipertrofia cardíaca, o puede tener antecedentes familiares de, por ejemplo, hipertrofia cardíaca.

En este aspecto, la presente invención puede proporcionar una tolerancia mejorada al ejercicio, hospitalización reducida, mejor calidad de vida, disminución de la morbilidad y/o disminución de la mortalidad en un paciente con insuficiencia cardíaca o hipertrofia cardíaca.

En ciertas modalidades, la actividad del miARN en un tejido de interés, tal como tejido cardíaco, o como se determina en suero, se reduce o se inhibe.

En diversas modalidades, la composición farmacéutica es para administración por administración parenteral o por inyección directa en el tejido cardíaco. La administración parenteral puede ser intravenosa, subcutánea o intramuscular. En algunas modalidades, la composición es para administración por vía oral, transdérmica, liberación sostenida, liberación controlada, liberación retardada, supositorio, catéter o administración sublingual. En ciertas modalidades, el oligonucleótido es para administración a una dosis de aproximadamente 25 mg/kg o menos, o una dosis de aproximadamente 10 mg/kg o menos, o una dosis de aproximadamente 5 mg/kg o menos. En estas modalidades, el oligonucleótido o composición puede ser para administración por inyección intramuscular o subcutánea, o por vía intravenosa.

En algunos ejemplos, los métodos comprenden además limpiar o eliminar los inhibidores de miARN después del tratamiento. Por ejemplo, un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos que es complementaria al inhibidor (por ejemplo, un polinucleótido que comprende una secuencia de miARN) puede administrarse después de la terapia para atenuar o detener la función del inhibidor.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes que no deben interpretarse como limitantes. Los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente descripción, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las modalidades específicas que se describen y aún obtener un resultado similar.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1. *Eficacia in vivo* del AntimiR-208a.

Para determinar si la ubicación de la base de LNA afecta la eficacia *in vivo* de los inhibidores de microARN (antimiR) de longitud idéntica y porcentaje de LNA, se diseñaron y probaron varios antimiR con diferentes patrones de modificación de LNA para evaluar su eficacia en la inhibición de la función *in vivo* de miARN.

Se diseñaron dieciséis antimiR contra miR-208a (Figura 1A) con diferentes mediciones de T<sub>m</sub>, como se muestra en la Tabla 3 más abajo:

Tabla 3

	# de Molécula	Alias	Secuencia	Longitud	LNA/ADN	Tm predicha
5	M-10101	208a_LNA_DNA_16_PS	ICs;dTs;dTs;dTs;ITs;ITs;dGs;ICs;dTs;ICs;IGs;dTs;ICs;dTs;IA (SEQ ID NO: 76)	16	9/7	81
	M-10679	208a_LNAC_T_DNA_16_1	ICs;dTs;ITs;dTs;ITs;ITs;dGs;ICs;dTs;ICs;dGs;ITs;dCs;ITs;ITs;dA (SEQ ID NO: 77)	16	9/7	93
10	M-10680	208a_LNA_opt_1	ICs;dTs;ITs;ITs;ITs;ITs;dGs;ICs;dTs;ICs;dGs;dTs;ICs;dTs;dTs;IA (SEQ ID NO: 78)	16	9/7	90
	M-10681	208a_LNA_opt_2	ICs;dTs;ITs;ITs;dTs;ITs;dGs;ICs;ITs;ICs;dGs;dTs;ICs;dTs;ITs;dA (SEQ ID NO: 79)	16	9/7	93
15	M-10682	208a_LNA_opt_3	ICs;dTs;ITs;dTs;ITs;dTs;IGs;dCs;ITs;dCs;IGs;dTs;ICs;dTs;ITs;IA (SEQ ID NO: 80)	16	9/7	86
	M-10683	208a_LNA_opt_4	ICs;dTs;dTs;ITs;ITs;dTs;IGs;dCs;ITs;ICs;dGs;ITs;dCs;ITs;dTs;IA (SEQ ID NO: 81)	16	9/7	92
	M-10673	208a_LNA_opt_5	ICs;dTs;ITs;ITs;ITs;ITs;dGs;ICs;dTs;ICs;dGs;dTs;ICs;dTs;ITs;dA (SEQ ID NO: 82)	16	9/7	93
20	M-11184	208a_10626	ICs;dTs;ITs;ITs;dTs;dTs;IGs;ICs;dTs;ICs;dGs;ITs;dCs;ITs;dTs;IA (SEQ ID NO: 83)	16	9/7	83
	M-11293	208a_scr2_1	ICs;dTs;dTs;dTs;ITs;ITs;dGs;dCs;ITs;ICs;IGs;dTs;ICs;dTs;ITs;IA (SEQ ID NO: 84)	16	9/7	86
25	M-11294	208a_scr2_2	ICs;ITs;dTs;dTs;dTs;ITs;dGs;ICs;dTs;ICs;IGs;dTs;ICs;dTs;ITs;IA (SEQ ID NO: 85)	16	9/7	77
	M-11295	208a_scr2_3	ICs;ITs;dTs;dTs;dTs;ITs;IGs;dCs;dTs;ICs;IGs;ITs;dCs;ITs;dTs;IA (SEQ ID NO: 86)	16	9/7	76
30	M-11296	208a_scr2_4	ICs;dTs;dTs;dTs;ITs;ITs;dGs;ICs;dTs;ICs;IGs;dTs;ICs;ITs;dTs;IA (SEQ ID NO: 87)	16	9/7	80
	M-11297	208a_scr2_5	ICs;ITs;dTs;dTs;ITs;dTs;dGs;ICs;ITs;ICs;dGs;ITs;dCs;ITs;dTs;IA (SEQ ID NO: 88)	16	9/7	87
	M-11298	208a_scr2_6	ICs;dTs;ITs;dTs;ITs;dTs;IGs;ICs;dTs;ICs;dGs;ITs;dCs;ITs;dTs;IA (SEQ ID NO: 89)	16	9/7	83
35	M-11299	208a_scr2_7	ICs;dTs;dTs;ITs;ITs;dTs;IGs;ICs;dTs;ICs;dGs;ITs;dCs;ITs;dTs;IA (SEQ ID NO: 90)	16	9/7	83
	M-11300	208a_scr2_8	ICs;ITs;dTs;dTs;ITs;dTs;IGs;dCs;ITs;ICs;dGs;ITs;dCs;ITs;dTs;IA (SEQ ID NO: 91)	16	9/7	88

Tabla 4: Descripción de Anotaciones

45	desoxi A	dA
	desoxi G	dG
	desoxi C	dC
	desoxi T	dT
50	Ina A	IA
	Ina G	IG
	Ina C	IC
55	Ina T	IT
	desoxi A P=S	dAs
	desoxi G P=S	dGs
60	desoxi C P=S	dCs
	desoxi T P=S	dTs
	Ina A P=S	IAs
65	Ina G P=S	IGs

Ina C P=S	ICs
Ina T P=S	ITs

5 Estos antimiR se inyectaron dorsalmente en ratas Sprague Dawley de 6-8 semanas de edad por vía subcutánea a una dosis de 25 mg/kg (n=4 por grupo). El volumen de inyección fue de 1,0 ml. También se usó un oligonucleótido control con un porcentaje similar de LNA y ADN (9/7) como control químico. Este número de molécula es M-10591 y fue diseñado para dirigirse a un miARN específico de *C. elegans*. Cuatro días después de una dosis única, se sacrificaron estas ratas y se recogió plasma para parámetros de toxicología hepática y renal. Adicionalmente, se colectaron el corazón, el hígado y los riñones para el análisis molecular, incluida la inhibición de miARN, la desrepresión del objetivo y la cuantificación de la distribución de antimiR. El ARN se aisló del tejido cardíaco y se realizó una PCR en tiempo real. Todos los antimiR diseñados contra el miR-208a mostraron una inhibición significativa de miR-208a, lo que sugiere que todos los antimiR se suministraron al tejido cardíaco (Figura 1B). Para determinar si la inhibición de miR-208a se correlacionó con la eficacia *in vivo*, los miR-208a objetivo fueron evaluados para la desrepresión por la realización de una PCR en tiempo real para el miR-208a objetivo *Dynlt1*. Sorprendentemente, solo cuatro de los dieciséis antimiR probados mostraron una desrepresión significativa de *Dynlt1* (Figura 1C).

Para determinar si el tratamiento con cualquiera de estos antimiR dio como resultado parámetros de toxicología hepática y/o renal elevados, se realizaron ELISA para ALT, AST y BUN para evaluar la función hepática y renal. Ningún grupo tratado con antimiR mostró elevación en los parámetros de toxicología hepática o renal (Figura 1D).

Para determinar si la diferencia de eficacia entre los compuestos se debe a una mejor distribución cardíaca para las moléculas eficaces, se evaluó la distribución de antimiR al corazón, hígado y riñón para 2 antimiR que mostraron eficacia (M-10101 y M-10683) y 2 antimiR que no mostraron eficacia (M-10673 y M-10681). Los análisis de distribución basados en ELISA no mostraron una mejor presencia cardíaca para los compuestos eficaces en comparación con los compuestos no eficaces. De hecho, los compuestos no eficaces parecían mostrar una mejor distribución a todos los tejidos. (Figure 1E).

Estos datos sugieren que la colocación diferente de LNA y ADN dentro de los resultados de antimiR en una eficacia de antimiR significativamente diferente en lo que respecta al corazón, con el "motivo" LNA/ADN de la secuencia M-10101 que parece ser el mejor compuesto para la eficacia cardíaca.

#### Ejemplo 2. Eficacia *in vivo* del AntimiR-208b.

Para probar si el motivo eficaz de LNA/ADN de M-10101 permanece eficaz para miARN adicionales, se probó un subconjunto de estos para otros miARN, incluidos miR-208b, miR-29, miR-378, miR-199a y miR-92a. Todos los diseños experimentales fueron los mismos que los realizados para miR-208a como se describió en el Ejemplo 1.

Se sintetizaron nueve antimiR contra el miR-208b con colocaciones de LNA y ADN similares a las encontradas para el miR-208a (Figura 2A), con diferentes medidas de T<sub>m</sub>, como se muestra en la Tabla 5 más abajo (la descripción de las anotaciones es como se describió en la Tabla 4):

Tabla 5

# de Molécula	Alias	Secuencia	Longitud	LNA/ADN	T <sub>m</sub> predicha
M-10707	208b_10101	ICs;dCs;dTs;dTs;ITs;ITs;dGs;ITs;dTs;ICs;IGs;dTs;ICs;dTs;ITs;IA (SEQ ID NO: 92)	16	9/7	82
M-11283	208b_10679	ICs;dCs;ITs;dTs;ITs;ITs;dGs;ITs;dTs;ICs;dGs;ITs;dCs;ITs;dA (SEQ ID NO: 93)	16	9/7	91
M-11284	208b_10680	ICs;dCs;ITs;ITs;ITs;ITs;dGs;ITs;dTs;ICs;dGs;dTs;ICs;dTs;dTs;IA (SEQ ID NO: 94)	16	9/7	89
M-11285	208b_10681	ICs;dCs;ITs;ITs;dTs;ITs;dGs;ITs;ITs;ICs;dGs;dTs;ICs;dTs;ITs;dA (SEQ ID NO: 95)	16	9/7	94
M-11286	208b_10682	ICs;dCs;ITs;dTs;ITs;dTs;IGs;dTs;ITs;dCs;IGs;dTs;ICs;dTs;ITs;IA (SEQ ID NO: 96)	16	9/7	86
M-11287	208b_10683	ICs;dCs;dTs;ITs;ITs;dTs;IGs;dTs;ITs;ICs;dGs;ITs;dCs;ITs;dTs;IA (SEQ ID NO: 97)	16	9/7	93
M-11288	208b_10673	ICs;dCs;ITs;ITs;ITs;ITs;dGs;ITs;dTs;ICs;dGs;dTs;ICs;dTs;ITs;dA (SEQ ID NO: 98)	16	9/7	91
M-11289	208b_10626	ICs;dCs;ITs;ITs;dTs;dTs;IGs;ITs;dTs;ICs;dGs;ITs;dCs;ITs;dTs;IA (SEQ ID NO: 99)	16	9/7	89
M-11290	208b_LNA_opt6	ICs;ICs;dTs;dTs;ITs;dTs;IGs;ITs;dTs;ICs;dGs;ITs;dCs;ITs;dTs;IA (SEQ ID NO: 100)	16	9/7	92

Estos anti-miR se inyectaron dorsalmente en ratas Sprague Dawley de 6-8 semanas de edad por vía subcutánea a una dosis de 25 mg/kg (n=4 por grupo). El volumen de inyección fue de 1,0 ml. También se usó un oligonucleótido control con un porcentaje similar de LNA y ADN (9/7) como control químico. Este número de molécula es M-10591 y fue diseñado para dirigirse a un miARN específico de *C. elegans*. Cuatro días después de una dosis única, estas ratas se sacrificaron y se recogió el corazón para análisis moleculares, incluida la inhibición de miARN y la desrepresión del objetivo. El ARN se aisló del tejido cardíaco y se realizó una PCR en tiempo real. Todos los anti-miR diseñados contra miR-208b mostraron una inhibición significativa de miR-208b, lo que sugiere que todos los anti-miR se suministraron al tejido cardíaco (Figura 2B). Para determinar si la inhibición de miR-208b se correlacionó con la eficacia *in vivo*, el miR-208b objetivo, *Dynlt1*, se evaluó para la desrepresión mediante la realización de PCR en tiempo real. Sorprendentemente, solo M-10707 mostró una importante desrepresión de *Dynlt1* (Figura 2C), que es el mismo motivo de LNA/ADN que mostró la mejor eficacia para miR-208a. (Figura 1C).

Estos datos sugieren que el motivo LNA/ADN de M-10101 y M-10707 (que es el mismo) confiere eficacia cardíaca *in vivo*.

#### Ejemplo 3. Eficacia *in vivo* del Anti-miR-378.

Para determinar si el motivo M-10101 se extiende más allá de la familia miR-208, 7 anti-miR contra miR-378 con colocaciones de LNA y ADN similares a las encontradas para el miR-208a (Figura 3A), con diferentes medidas de Tm como se muestra en la Tabla 6 más abajo (la descripción de las anotaciones es como se describió en la Tabla 4), se diseñaron y sintetizaron:

Tabla 6

# de Molécula	Alias	Secuencia	Longitud	LNA/ADN	Tm predicha
M-11192	378_10101	ICs;dTs;dGs;dAs;ICs;ITs;dCs;ICs;dAs;IAs;IGs;dTs;ICs;dCs;IAs;IGs (SEQ ID NO: 101)	16	9/7	86
M-11193	378_10680	ICs;dTs;IGs;IAs;ICs;ITs;dCs;ICs;dAs;IAs;dGs;dTs;ICs;dCs;dAs;IGs (SEQ ID NO: 102)	16	9/7	89
M-11194	378_10681	ICs;dTs;IGs;IAs;dCs;ITs;dCs;ICs;IAs;IAs;dGs;dTs;ICs;dCs;IAs;dGs (SEQ ID NO: 103)	16	9/7	89
M-11195	378_10682	ICs;dTs;IGs;dAs;ICs;dTs;ICs;dCs;IAs;dAs;IGs;dTs;ICs;dCs;IAs;IGs (SEQ ID NO: 104)	16	9/7	86
M-11196	378_10683	ICs;dTs;dGs;IAs;ICs;dTs;ICs;dCs;IAs;IAs;dGs;ITs;dCs;ICs;dAs;IGs (SEQ ID NO: 105)	16	9/7	91
M-11197	378_10673	ICs;dTs;IGs;IAs;ICs;ITs;dCs;ICs;dAs;IAs;dGs;dTs;ICs;dCs;IAs;dGs (SEQ ID NO: 106)	16	9/7	95
M-11198	378_10626	ICs;dTs;IGs;IAs;dCs;dTs;ICs;ICs;dAs;IAs;dGs;ITs;dCs;ICs;dAs;IGs (SEQ ID NO: 107)	16	9/7	95

Estos anti-miR se inyectaron dorsalmente en ratas Sprague Dawley de 6-8 semanas de edad por vía subcutánea a una dosis de 25 mg/kg (n=4 por grupo). El volumen de inyección fue de 1,0 ml. También se usó un oligonucleótido control con un porcentaje similar de LNA y ADN (9/7) como control químico. Este número de molécula es M-10591 y fue diseñado para dirigirse a un miARN específico de *C. elegans*. Cuatro días después de una dosis única, estas ratas se sacrificaron y se recogió el corazón para análisis moleculares, incluida la inhibición de miARN y la desrepresión del objetivo. El ARN se aisló del tejido cardíaco y se realizó una PCR en tiempo real. Todos los anti-miR diseñados contra miR-378 mostraron una inhibición significativa de miR-378, lo que sugiere que todos los anti-miR se suministraron al tejido cardíaco (Figura 3B). Para determinar si la inhibición de miR-378 se correlacionó con la eficacia *in vivo*, se evaluó el miR-378 objetivo, *Gfpt2*, para la desrepresión mediante la realización de PCR en tiempo real. Sorprendentemente, solo el M-11192 mostró una importante desrepresión de *Gfpt2* (Figura 3C), que es el mismo motivo de LNA/ADN que mostró la mejor eficacia para miR-208a y miR-208b en el corazón. (Figures 1C and 2C).

Estos datos sugieren que el motivo de LNA/ADN de M-10101, M-10707 y M-11192 (que es el mismo) confiere eficacia cardíaca *in vivo*.

#### Ejemplo 4. Eficacia *in vivo* del Anti-miR-29.

Se sintetizaron siete anti-miR contra miR-29b con colocaciones de LNA y ADN similares a las encontradas para el miR-208a (Figura 4A) para determinar si este motivo confiere eficacia en otras familias de miARN. La secuencia y los patrones de modificación de estos anti-miR con sus valores de Tm predichos correspondientes se representan en la Tabla 7 más abajo (la descripción de las anotaciones es como se describió en la Tabla 4):

Tabla 7

# de Molécula	Alias	Secuencia	Longitud	LNA/ADN	Tm predicha
11185	29b_10101	IGs;dAs;dTs;ITs;ICs;dAs;IAs;dAs;ITs;IGs;dGs;ITs;dGs;ICs;ITs (SEQ ID NO: 108)	16	9/7	84
11186	29b_10680	IGs;dAs;ITs;ITs;ITs;ICs;dAs;IAs;dAs;ITs;dGs;dGs;ITs;dGs;dCs;ITs (SEQ ID NO: 109)	16	9/7	91
11187	29b_10681	IGs;dAs;ITs;ITs;dTs;ICs;dAs;IAs;IAs;ITs;dGs;dGs;ITs;dGs;ICs;dTs (SEQ ID NO: 110)	16	9/7	87
11188	29b_10682	IGs;dAs;ITs;dTs;ITs;dCs;IAs;dAs;IAs;dTs;IGs;dGs;ITs;dGs;ICs;ITs (SEQ ID NO: 111)	16	9/7	82
11189	29b_10683	IGs;dAs;dTs;ITs;ITs;dCs;IAs;dAs;IAs;ITs;dGs;IGs;dTs;IGs;dCs;ITs (SEQ ID NO: 112)	16	9/7	85
11190	29b_10673	IGs;dAs;ITs;ITs;ITs;ICs;dAs;IAs;dAs;ITs;dGs;dGs;ITs;dGs;ICs;dTs (SEQ ID NO: 113)	16	9/7	96
11191	29b_10626	IGs;dAs;ITs;ITs;dTs;dCs;IAs;IAs;dAs;ITs;dGs;IGs;dTs;IGs;dCs;ITs (SEQ ID NO: 114)	16	9/7	82

Estos antimiR se inyectaron dorsalmente en ratas Sprague Dawley de 6-8 semanas de edad por vía subcutánea a una dosis de 25 mg/kg (n=4 por grupo). El volumen de inyección fue de 1,0 ml. También se usó un oligonucleótido control con un porcentaje similar de LNA y ADN (9/7) como control químico. Este número de molécula es M-10591 y fue diseñado para dirigirse a un miARN específico de *C. elegans*. Cuatro días después de una dosis única, estas ratas se sacrificaron y se recogieron el corazón, el hígado y el riñón para análisis moleculares, incluidos la inhibición de miARN, la desrepresión del objetivo y la cuantificación de la distribución de antimiR. El ARN se aisló del tejido cardíaco, hepático y renal y se realizó una PCR en tiempo real. Todos los antimiR diseñados contra miR-29 mostraron una inhibición significativa de los miembros de la familia miR-29 en todos los tejidos, lo que sugiere que todos los antimiR se suministraron a estos tres tejidos (Figura 4B).

Para determinar si la inhibición de la familia miR-29 se correlacionó con la eficacia *in vivo*, los miR-29 objetivo, *Mcl1* y *Dnmt3b*, fueron evaluados para la desrepresión mediante la realización de PCR en tiempo real. Sorprendentemente, solo M-11185 mostró una importante desrepresión de *Mcl1* en el corazón y la tendencia a la desrepresión de *Dnmt3b* (Figura 4C), que es el mismo motivo de LNA/ADN que mostró la mejor eficacia para miR-208a, miR-208b y miR-378 en el corazón. (Figures 1C, 2C, and 3C). Sorprendentemente, todos los compuestos antimiR-29 parecían mostrar una desrepresión de *Mcl1* en el hígado, fomentando la noción de que este motivo confiere eficacia cardíaca mientras que los otros compuestos están activos en otros tejidos.

Para determinar si la diferencia en la eficacia entre los compuestos se debe a una mejor distribución cardíaca para las moléculas eficaces, cuantificamos la distribución de antimiR al corazón y al hígado para todos los compuestos antimiR-29. Los análisis de distribución basados en ELISA no mostraron una mejor presencia cardíaca para el compuesto más eficaz (M-11185) en comparación con los compuestos menos eficaces. Para el tejido hepático donde la eficacia fue similar entre los compuestos, la distribución también fue similar (Figura 4D).

#### Ejemplo 5. Eficacia *in vivo* del AntimiR-199.

Se sintetizaron cinco antimiR contra miR-199a con colocaciones de LNA y ADN similares a las encontradas para el miR-208a (Figura 5A) para determinar si este motivo confiere eficacia en otras familias de miARN. La secuencia y los patrones de modificación de estos antimiR con sus valores de Tm predichos correspondientes se representan en la Tabla 8 más abajo (la descripción de las anotaciones es como se describió en la Tabla 4). El compuesto M-10518 contiene las mismas colocaciones de LNA y ADN que M-10101 (antimiR-208a), M-10707 (antimiR-208b), M-11192 (antimiR-378) y M-11185 (antimiR-29).

Tabla 8

# de Molécula	Alias	Secuencia	Longitud	LNA/ADN	Tm predicha
10518	199a_10101	IGs;dTs;dAs;dGs;ITs;ICs;dTs;IGs;dAs;IAs;ICs;dAs;ICs;dTs;IGs;IGs (SEQ ID NO: 115)	16	9/7	93
11390	199a_10293	IGs;dTs;dAs;dGs;ITs;ICs;dTs;dGs;IAs;IAs;ICs;dAs;ICs;dTs;IGs;IGs (SEQ ID NO: 116)	16	9/7	92
11391	199a_10294	IGs;ITs;dAs;dGs;dTs;ICs;dTs;IGs;dAs;IAs;ICs;dAs;ICs;dTs;IGs;IGs (SEQ ID NO: 117)	16	9/7	86
11392	199a_10296	IGs;dTs;dAs;dGs;ITs;ICs;dTs;IGs;dAs;IAs;ICs;dAs;ICs;ITs;dGs;IGs (SEQ ID NO: 118)	16	9/7	92
11393	199a_10683	IGs;dTs;dAs;IGs;ITs;dCs;ITs;dGs;IAs;IAs;dCs;IAs;dCs;ITs;dGs;IGs (SEQ ID NO: 119)	16	9/7	86

Estos anti-miR se inyectaron dorsalmente en ratas Sprague Dawley de 6-8 semanas de edad por vía subcutánea a una dosis de 25 mg/kg (n=4 por grupo). El volumen de inyección fue de 1,0 ml. También se utilizó un oligo control con un porcentaje similar de LNA y ADN (9/7) como control químico. Este número de molécula es M-10591 y fue diseñado para dirigirse a un miARN específico de *C. elegans*. Cuatro días después de una dosis única, se sacrificaron estas ratas y se recogió plasma para parámetros de toxicología hepática y renal. Adicionalmente, se recogieron el corazón, pulmón, hígado y riñón para análisis moleculares, incluida la inhibición de miARN y la desrepresión del objetivo. El ARN se aisló del tejido cardíaco, pulmonar, hepático y renal y se realizó una PCR en tiempo real. Todos los anti-miR diseñados contra miR-199a mostraron una inhibición significativa de miR-199a en todos los tejidos, lo que sugiere que todos los anti-miR se suministraron a estos cuatro tejidos (Figura 5B).

Para determinar si la inhibición de miR-199a se correlacionó con la eficacia *in vivo*, se evaluó el miR-199 objetivo, *Ddr1* para la desrepresión mediante la realización de PCR en tiempo real. Sorprendentemente, todos los anti-miR dirigidos a miR-199a parecían mostrar desrepresión del objetivo *Ddr1* en el corazón con la excepción de M-11390 (Figura 5C). Para otros tejidos, los diferentes compuestos mostraron diversos grados de regulación del objetivo, sin embargo, M-10518 (que es el motivo M-10101) parecía mostrar consistentemente la desrepresión del objetivo para todos los tejidos, lo que sugiere que este motivo confiere eficacia cardíaca *in vivo* y de múltiples tejidos.

Ejemplo 6. Eficacia *in vivo* del Anti-miR-92a.

Se sintetizaron tres anti-miR contra miR-92a con colocaciones de LNA y ADN similares a las encontradas para la detección de miR-208a para determinar si este motivo confiere eficacia en otras familias de miARN. La secuencia y los patrones de modificación de estos anti-miR con sus valores de Tm predichos correspondientes se representan en la Tabla 9 más abajo (la descripción de las anotaciones es como se describió en la Tabla 4). El compuesto M-11127 contiene las mismas colocaciones de LNA y ADN que M-10101 (anti-miR-208a), M-10707 (anti-miR-208b), M-11192 (anti-miR-378), M-11185 (anti-miR-29) y M-10518 (anti-miR-199a).

Tabla 9

# de Molécula	Alias	Secuencia	Longitud	LNA/ADN	Tm predicha
10338	92a_LNA_16_PS	ICs;dCs;IGs;dGs;dGs;IAS;dCs;IAS;dAs;IGs;ITs;dGs;ICs;IAS;dAs;IT (SEQ ID NO: 120)	16	9/7	85
11127	92a_LNA_16_1	ICs;dCs;dGs;dGs;IGs;IAS;dCs;IAS;dAs;IGs;ITs;dGs;ICs;dAs;IAS;IT (SEQ ID NO: 121)	16	9/7	89
11130	92a_LNA_16_4	ICs;dCs;IGs;dGs;dGs;IAS;dCs;dAs;IAS;IGs;ITs;dGs;ICs;IAS;dAs;IT (SEQ ID NO: 122)	16	9/7	86

Estos anti-miR se inyectaron dorsalmente en ratas Sprague Dawley de 6-8 semanas de edad por vía subcutánea a una dosis de 25 mg/kg (n=4 por grupo). El volumen de inyección fue de 1,0 ml. Dos días después de una dosis única, se sacrificaron estas ratas y se recogieron células endoteliales del corazón para análisis moleculares, incluida la inhibición de miARN y la desrepresión del objetivo. El ARN se aisló de las células endoteliales y se realizó una PCR en tiempo real para evaluar la desrepresión del miR-92a objetivo *Mapa2K4*. La administración de anti-miR M-11127 (que es el motivo M-10101) así como también de anti-miR M-11130 dio como resultado un aumento significativo en la expresión de *Mapa2K4* en células endoteliales (Figura 6), lo que demuestra que estos dos inhibidores tienen eficacia *in vivo*.

Listado de secuencias

<110> Miragen Therapeutics

van Rooij, Eva

Dalby, Christina M.

Montgomery, Rusty L.

<120> INHIBIDORES BASADOS EN OLIGONUCLEOTIDOS QUE COMPRENDEN UN MOTIVO DE ÁCIDO NUCLEICO BLOQUEADO

<130> MIRG-036/02WO

<150> US 61/801,533

<151> 2013-03-15

<150> US 61/662,746

<151> 2012-06-21

<160> 122

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 22

<212> ARN

<213> Homo sapiens

<400> 1

uggaauguaa agaaguaugu au 22

	<210> 2	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
5	<400> 2	
	aacccguaga uccgaacuug ug	22
	<210> 3	
	<211> 23	
	<212> ARN	
10	<213> Homo sapiens	
	<400> 3	
	uaccucguag auccgaauuu gug	23
	<210> 4	
	<211> 23	
15	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 4	
	uaccucguag aaccgaauuu gug	23
	<210> 5	
20	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 5	
	ucccugagac ccuaacuugu ga	22
25	<210> 6	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 6	
30	ucguaccgug aguaauaaug cg	22
	<210> 7	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 7	
	ucacagugaa ccggucucuu u	21
	<210> 8	
	<211> 22	
	<212> ARN	
40	<213> Homo sapiens	
	<400> 8	
	uuuggucccc uucaaccagc ug	22
	<210> 9	
	<211> 22	
45	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 9	
	uuuggucccc uucaaccagc ua	22
	<210> 10	
50	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 10	
	ucuacagugc acgugucucc ag	22
55	<210> 11	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 11	
60	ugagaugaag cacuguagcu c	21
	<210> 12	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
65	<400> 12	
	guccaguuuu cccaggauc ccu	23

	<210> 13	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
5	<400> 13	
	ugagaacuga auuccauggg uu	22
	<210> 14	
	<211> 22	
	<212> ARN	
10	<213> Homo sapiens	
	<400> 14	
	ugagaacuga auuccauagg cu	22
	<210> 15	
	<211> 22	
15	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 15	
	ucuccaacc cuuguaccag ug	22
	<210> 16	
20	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 16	
	uagcagcaca uaaugguuug ug	22
25	<210> 17	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 17	
30	uagcagcaca ucaugguuua ca	22
	<210> 18	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 18	
	uagcagcacg uaaauauugg cg	22
	<210> 19	
	<211> 23	
	<212> ARN	
40	<213> Homo sapiens	
	<400> 19	
	aacauucauu gcugucggug ggu	23
	<210> 20	
	<211> 21	
45	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 20	
	uagcagcaca gaaauauugg c	21
	<210> 21	
50	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 21	
	uucaccaccu ucuccacca gc	22
55	<210> 22	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 22	
60	cccaguguuc agacuaccug uuc	23
	<210> 23	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
65	<400> 23	
	cccaguguuu agacuaucug uuc	23

	<210> 24	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
5	<400> 24	
	acaguagucu gcacauuggu ua	22
	<210> 25	
	<211> 22	
	<212> ARN	
10	<213> Homo sapiens	
	<400> 25	
	auaagacgag caaaaagcuu gu	22
	<210> 26	
	<211> 22	
15	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 26	
	auaagacgaa caaaagguuu gu	22
	<210> 27	
20	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 27	
	uaaagugcuu auagugcagg uag	23
25	<210> 28	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 28	
30	uagcuuauca gacugauguu ga	22
	<210> 29	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 29	
	acagcaggca cagacaggca gu	22
	<210> 30	
	<211> 22	
	<212> ARN	
40	<213> Homo sapiens	
	<400> 30	
	aagcugccag uugaagaacu gu	22
	<210> 31	
	<211> 23	
45	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 31	
	agcuacauug ucugcugggu uuc	23
	<210> 32	
50	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 32	
	agcuacauu ggcuacuggg u	21
55	<210> 33	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 33	
60	caagucacua gugguuccgu u	21
	<210> 34	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
65	<400> 34	
	aucacauugc cagggauuuc c	21

	<210> 35	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
5	<400> 35	
	uggcucaguu cagcaggaac ag	22
	<210> 36	
	<211> 22	
	<212> ARN	
10	<213> Homo sapiens	
	<400> 36	
	cauugcacuu gucucggucu ga	22
	<210> 37	
	<211> 22	
15	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 37	
	uucaaguaau ccaggauagg cu	22
	<210> 38	
20	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 38	
	uucaaguaau ucaggauagg u	21
25	<210> 39	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 39	
30	aaggagcuca cagucuauug ag	22
	<210> 40	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 40	
	uagcaccauc ugaaaucggu ua	22
	<210> 41	
	<211> 23	
	<212> ARN	
40	<213> Homo sapiens	
	<400> 41	
	uagcaccauu ugaaaucagu guu	23
	<210> 42	
	<211> 22	
45	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 42	
	uagcaccauu ugaaaucggu ua	22
	<210> 43	
50	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 43	
	uguaaaacauc cucgacugga ag	22
55	<210> 44	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 44	
60	uguaaaacauc cuacacucag cu	22
	<210> 45	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
65	<400> 45	
	uguaaaacauc cuacacucuc agc	23

	<210> 46	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
5	<400> 46	
	uguaaacauc cccgacugga ag	22
	<210> 47	
	<211> 22	
	<212> ARN	
10	<213> Homo sapiens	
	<400> 47	
	uguaaacauc cuugacugga ag	22
	<210> 48	
	<211> 21	
15	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 48	
	gugcauugua guugcauugc a	21
	<210> 49	
20	<211> 20	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 49	
	gugcauugcu guugcauugc	20
25	<210> 50	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 50	
30	uggcaguguc uuagcugguu gu	22
	<210> 51	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 51	
	caaucacuaa cuccacugcc au	22
	<210> 52	
	<211> 23	
	<212> ARN	
40	<213> Homo sapiens	
	<400> 52	
	aggcagugua guuagcugau ugc	23
	<210> 53	
	<211> 22	
45	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 53	
	aaaagcuggg uugagagggc ga	22
	<210> 54	
50	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 54	
	ucucacacag aaaucgcacc cgu	23
55	<210> 55	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 55	
60	gaaguuguuc gugguggauu cg	22
	<210> 56	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
65	<400> 56	
	acuggacuua gggucagaag gc	22

	<210> 57	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
5	<400> 57	
	acuggacuug gagucagaag g	21
	<210> 58	
	<211> 22	
	<212> ARN	
10	<213> Homo sapiens	
	<400> 58	
	cuccugacuc cagguccugu gu	22
	<210> 59	
	<211> 22	
15	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 59	
	cagcagcaau ucauguuuug aa	22
	<210> 60	
20	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 60	
	aaaccguuac cauuacugag uu	22
25	<210> 61	
	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 61	
30	ucacuccucu ccucccgucu u	21
	<210> 62	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 62	
	ucaggcucag ucccucccg au	22
	<210> 63	
	<211> 22	
	<212> ARN	
40	<213> Homo sapiens	
	<400> 63	
	uccuguacug agcugccccg ag	22
	<210> 64	
	<211> 21	
45	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 64	
	cagcagcaca cugugguuug u	21
	<210> 65	
50	<211> 21	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 65	
	uuaagacuug cagugauguu u	21
55	<210> 66	
	<211> 23	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 66	
60	ucggggauca ucaugucacg aga	23
	<210> 67	
	<211> 22	
	<212> ARN	
	<213> Homo sapiens	
65	<400> 67	
	uauugcacuu gucccggccu gu	22

<210> 68  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 5 <400> 68  
 uauugcacuc gucccgccu cc 22  
 <210> 69  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 10 <213> Homo sapiens  
 <400> 69  
 ugagguagua gguuguauag uu 22  
 <210> 70  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 15 <213> Homo sapiens  
 <400> 70  
 ugagguagua gguugugugg uu 22  
 <210> 71  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 20 <213> Homo sapiens  
 <400> 71  
 ugagguagua gguuguaugg uu 22  
 <210> 72  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 72  
 25 agagguagua gguugcauag uu 22  
 <210> 73  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 73  
 35 ugagguagga gguuguauag uu 22  
 <210> 74  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 40 <213> Homo sapiens  
 <400> 74  
 ugagguagua gauuguauag uu 22  
 <210> 75  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 45 <213> Homo sapiens  
 <400> 75  
 ugagguagua guuuguacag uu 22  
 <210> 76  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (5)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 20 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 35 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 40 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 <400> 76  
 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 77  
 <211> 16  
 45 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 60 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (5)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 10 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 30 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 35 <400> 77  
 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 78  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 40 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 50 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(15)  
 20 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 25 <400> 78  
 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 79  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 30 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 40 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 60 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <400> 79  
 ctttttgctc gtctta 16  
 25 <210> 80  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 30 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 50 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 20 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 <400> 80  
 30 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 81  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 35 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 40 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(3)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 60 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 10 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 <400> 81  
 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 82  
 30 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (3)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 50 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <400> 82  
 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 83  
 20 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (3)..(4)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(6)  
 40 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 60 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 15 <400> 83  
 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 84  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 20 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(4)  
 30 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 <400> 84  
 10 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 85  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 15 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 20 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(5)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 40 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 60 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 <400> 85  
 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 86  
 10 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (3)..(5)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 30 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 50 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 5 <400> 86  
 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 87  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 10 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(4)  
 20 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 40 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 60 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 65 <400> 87  
 ctttttgctc gtctta 16

<210> 88  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 5 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 10 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 30 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 50 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina

<400> 88  
 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 89  
 <211> 16  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 20 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 40 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 60 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 <400> 89  
 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 90  
 10 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(3)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (4)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 30 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 50 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 5 <400> 90  
 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 91  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 10 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 20 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 40 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 60 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 <400> 91  
 ctttttgctc gtctta 16  
 <210> 92  
 10 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208b modificado  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (3)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(6)  
 30 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 50 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 5 <400> 92  
 cctttgttc gtctta 16  
 <210> 93  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 10 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208b modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 20 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 40 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 60 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 65 <400> 93  
 cctttgttc gtctta 16

<210> 94  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 5 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208b modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 10 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 30 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(15)  
 50 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 55 <400> 94  
 cctttgttc gtctta 16  
 <210> 95  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 60 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208b modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 20 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 35 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 40 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <400> 95  
 50 cctttgttc gtctta 16  
 <210> 96  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 55 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208b modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 60 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 10 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 30 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 50 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 55 <400> 96  
 ccttttggtc gtctta 16  
 <210> 97  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 60 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208b modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 20 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 40 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 <400> 97  
 cctttgttc gtctta 16  
 <210> 98  
 60 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208b modificado  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (3)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 30 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <400> 98  
 ccttttggtc gtctta 16  
 <210> 99  
 50 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208b modificado  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (3)..(4)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(6)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 20 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 40 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 45 <400> 99  
 cctttgttc gctcta 16  
 <210> 100  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 50 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-208b modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (1)..(2)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(4)  
 60 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 10 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 30 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con adenosina  
 <400> 100  
 cctttgttc gtctta 16  
 45 <210> 101  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 50 <223> Oligonucleótido antimiR-378 modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 20 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 40 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <400> 101  
 50 ctgactccaa gtccag 16  
 <210> 102  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 55 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-378 modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 60 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 30 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 55 <400> 102  
 ctgactccaa gtccag 16  
 <210> 103  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 60 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-378 modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 20 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 40 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 60 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <400> 103  
 ctgactccaa gtccag 16  
 <210> 104  
 <211> 16  
 65 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-378 modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 30 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 50 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina

<400> 104  
 ctgactccaa gtccag 16  
 <210> 105  
 <211> 16  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-378 modificado  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 20 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 40 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 60 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <400> 105  
 ctgactccaa gtccag 16  
 5 <210> 106  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 10 <223> Oligonucleótido antimiR-378 modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 30 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 50 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <400> 106  
 10 ctgactccaa gtccag 16  
 <210> 107  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 15 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-378 modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 20 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 40 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 60 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <400> 107  
 ctgactccaa gtccag 16  
 <210> 108  
 <211> 16  
 15 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-29 modificado  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(4)  
 30 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 50 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <400> 108  
 gatttcaaat ggtgct 16  
 15 <210> 109  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 20 <223> Oligonucleótido antimiR-29 modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 40 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (11)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 60 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <400> 109  
 gatttcaaatt ggtgct 16  
 <210> 110  
 10 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-29 modificado  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (3)..(4)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 30 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(12)  
 50 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina

<400> 110  
 gatttcaaat ggtgct 16  
 <210> 111  
 <211> 16  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-29 modificado  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 20 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 40 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 60 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <400> 111  
 gatttcaaat ggtgct 16  
 <210> 112  
 10 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-29 modificado  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(5)  
 30 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 50 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <400> 112  
 10 gatttcaaat ggtgct 16  
 <210> 113  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 15 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-29 modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 20 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 40 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 60 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <400> 113  
 gatttcaaat ggtgct 16  
 5 <210> 114  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 10 <223> Oligonucleótido antimiR-29 modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 30 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 50 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina

<400> 114  
 gatttcaaat ggtgct 16  
 <210> 115  
 <211> 16  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-199a modificado  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 20 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 40 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 60 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (15)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <400> 115  
 gtagtctgaa cactgg 16  
 5 <210> 116  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 10 <223> Oligonucleótido antimiR-199a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 30 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (9)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 50 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (15)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina

<400> 116  
 gtagtctgaa cactgg 16  
 <210> 117  
 <211> 16  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-199a modificado  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 20 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 40 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 60 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (15)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <400> 117  
 gtagtctgaa cactgg 16  
 5 <210> 118  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 10 <223> Oligonucleótido antimiR-199a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 30 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 50 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <400> 118  
 10 gtagtctgaa cactgg 16  
 <210> 119  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 15 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-199a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 20 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de timidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 40 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 60 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 10 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <400> 119  
 gtagtctgaa cactgg 16  
 <210> 120  
 <211> 16  
 15 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-92a modificado  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (2)..(2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 30 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(5)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 50 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con timidina  
 <400> 120 16  
 ccgggacaag tgcaat 16  
 15 <210> 121  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 20 <223> Oligonucleótido antimiR-92a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(4)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (5)..(5)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 40 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 60 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 65 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con timidina  
 15 <400> 121  
 ccgggacaag tgcaat 16  
 <210> 122  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 20 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Oligonucleótido antimiR-92a modificado  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (1)..(1)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 30 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(5)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (7)..(7)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de citidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 50 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de guanosina  
 <220>  
 60 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de timidina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 65 <222> (12)..(12)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de guanosina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de citidina  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Puede ser un fosforotioato de adenosina  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (16)..(16)  
 <223> Puede ser un ácido nucleico bloqueado con timidina  
 <400> 122  
 ccgggacaag tgcaat 16  
 20

## REIVINDICACIONES

1. Un oligonucleótido que comprende una secuencia de 16 nucleótidos, en donde la secuencia es complementaria a un miARN y en donde el oligonucleótido se selecciona de la SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 y SEQ ID NO: 122, según se proporcionó en la Tabla 9.
2. El oligonucleótido de la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido es ICs;dCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT (SEQ ID NO: 120).
3. El oligonucleótido de la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido es ICs;dCs;dGs;dGs;lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT (SEQ ID NO: 121).
4. El oligonucleótido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido es ICs;dCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;dAs;lAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT (SEQ ID NO: 122)
5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde:  
opcionalmente, el portador farmacéuticamente aceptable comprende un sistema de dispersión coloidal, un complejo macromolecular, una nanocápsula, una nanopartícula, una microesfera, una perla, una emulsión de aceite en agua, una micela, una micela mixta o un liposoma; u  
opcionalmente, el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable consiste esencialmente en solución salina.
6. El oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5 para su uso en la reducción o inhibición de la actividad de miR-92 en una célula.
7. El oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5 para su uso en la prevención o el tratamiento de una afección asociada o mediada por la expresión o desregulación de miR-92 en un sujeto.
8. El oligonucleótido o composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el oligonucleótido o composición farmacéutica se formula para administración intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, oral, transdérmica, liberación sostenida, liberación controlada, liberación retardada, supositorio, catéter o administración sublingual.
9. El oligonucleótido o composición farmacéutica para su uso, de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el sujeto es un ser humano.

FIGURA 1A

<u># de molécula</u>	<u>Secuencia</u>	<u>Longitud</u>	<u>LNA/ADN</u>
M-10101	CtttTTgCtCGtCtTA	16	9/7
M-10679	CtTtTTgCtCgTcTTa	16	9/7
M-10680	CtTTTTgCtCgtCttA	16	9/7
M-10681	CtTTtTgCTCgtCtTa	16	9/7
M-10682	CtTtTtGcTcGtCtTA	16	9/7
M-10683	CttTTtGcTCgTcTtA	16	9/7
M-10673	CtTTTTgCtCgtCtTa	16	9/7
M-11184	CtTTttGCTcGtTtA	16	9/7
M-11293	CtttTTgcTCGtCtTA	16	9/7
M-11294	CTtttTgCtCGtCtTA	16	9/7
M-11295	CTtttTGctCGTcTtA	16	9/7
M-11296	CtttTTgCtCGtCTtA	16	9/7
M-11297	CTttTtgCTCgTcTtA	16	9/7
M-11298	CtTtTtGCTcGtTtA	16	9/7
M-11299	CttTTtGCTcGtTtA	16	9/7
M-11300	CTttTtGcTCgTcTtA	16	9/7

FIGURA 1B

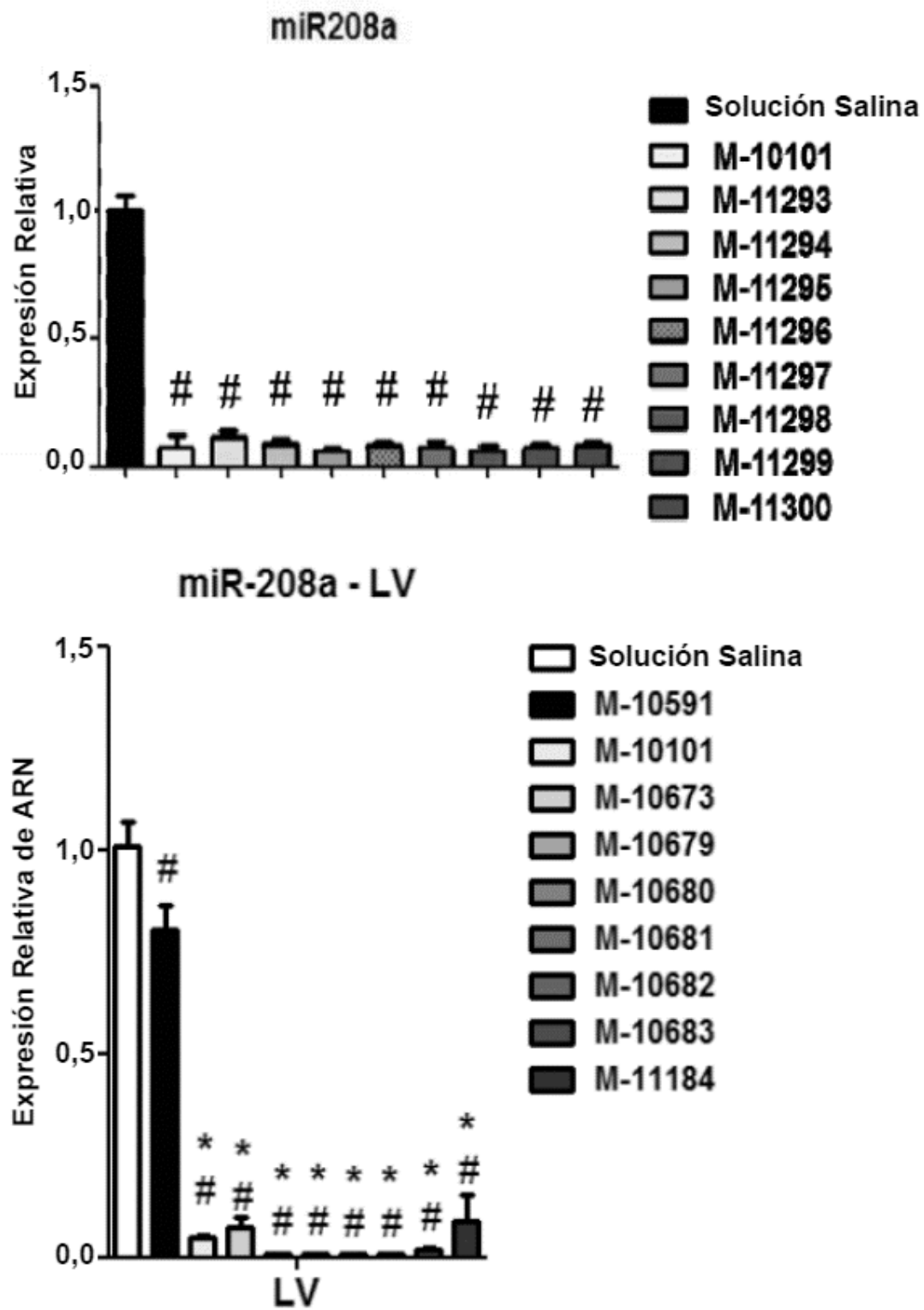


FIGURA 1C

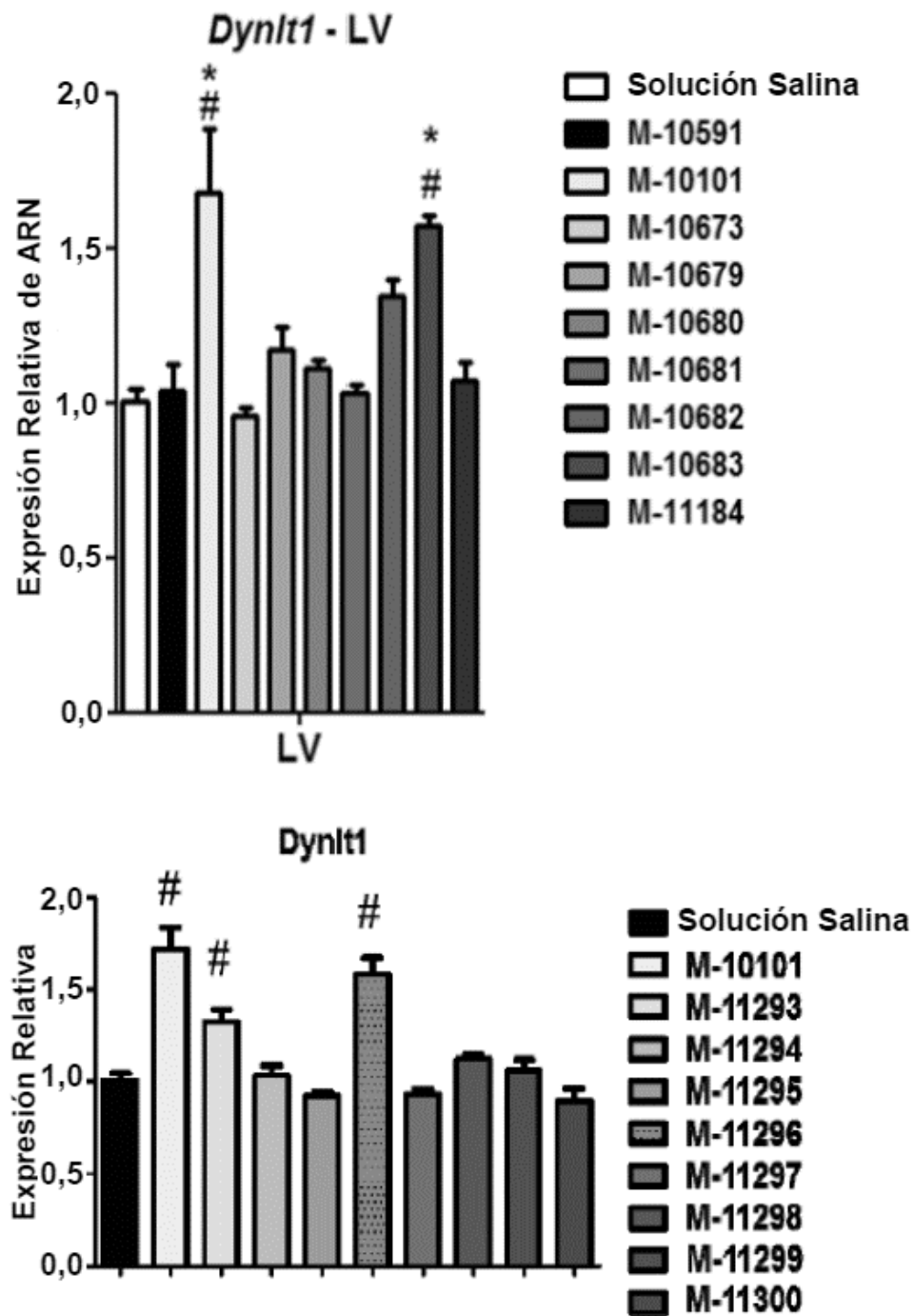


FIGURA 1D

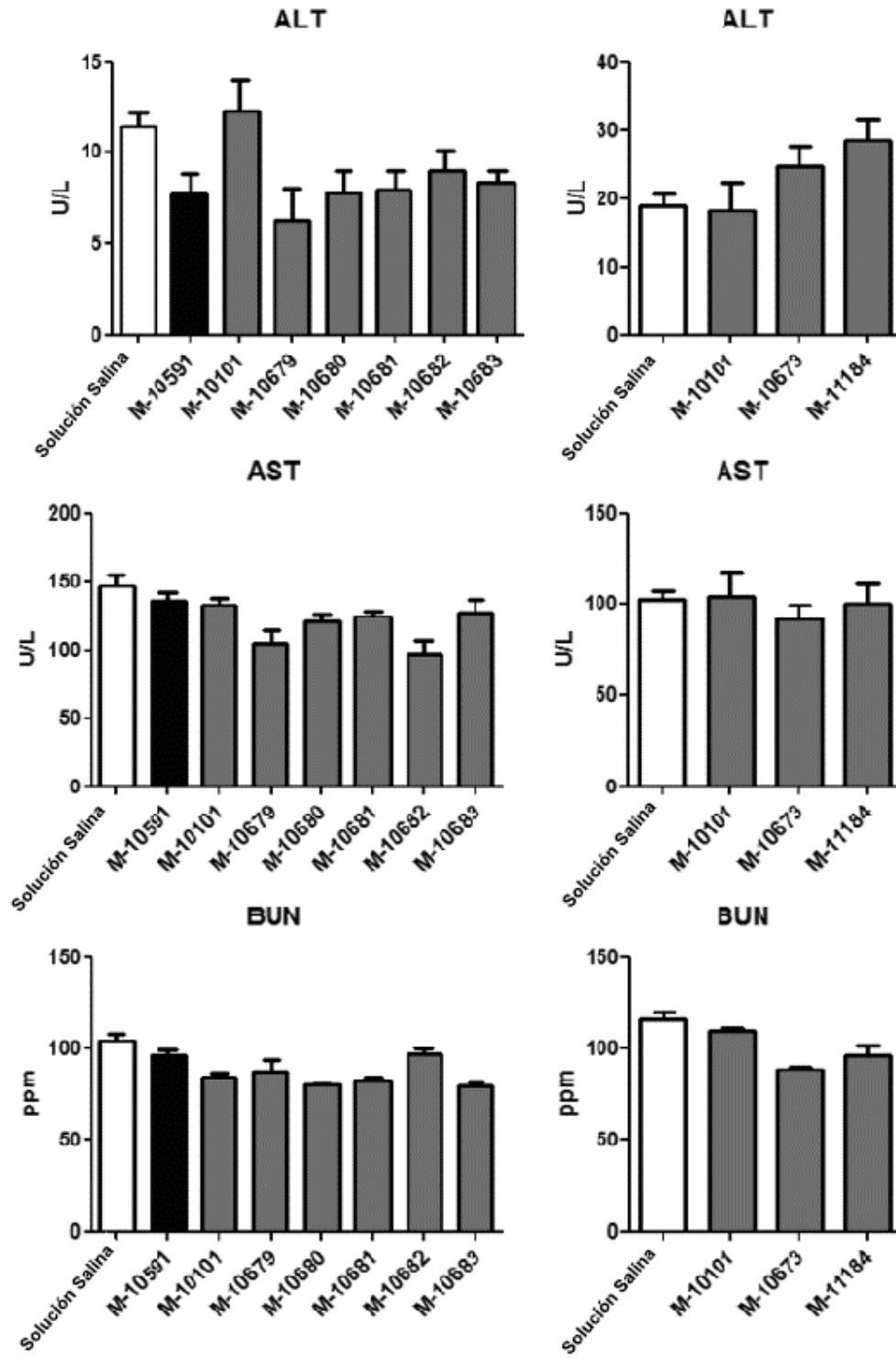


FIGURA 1D (Continuación)

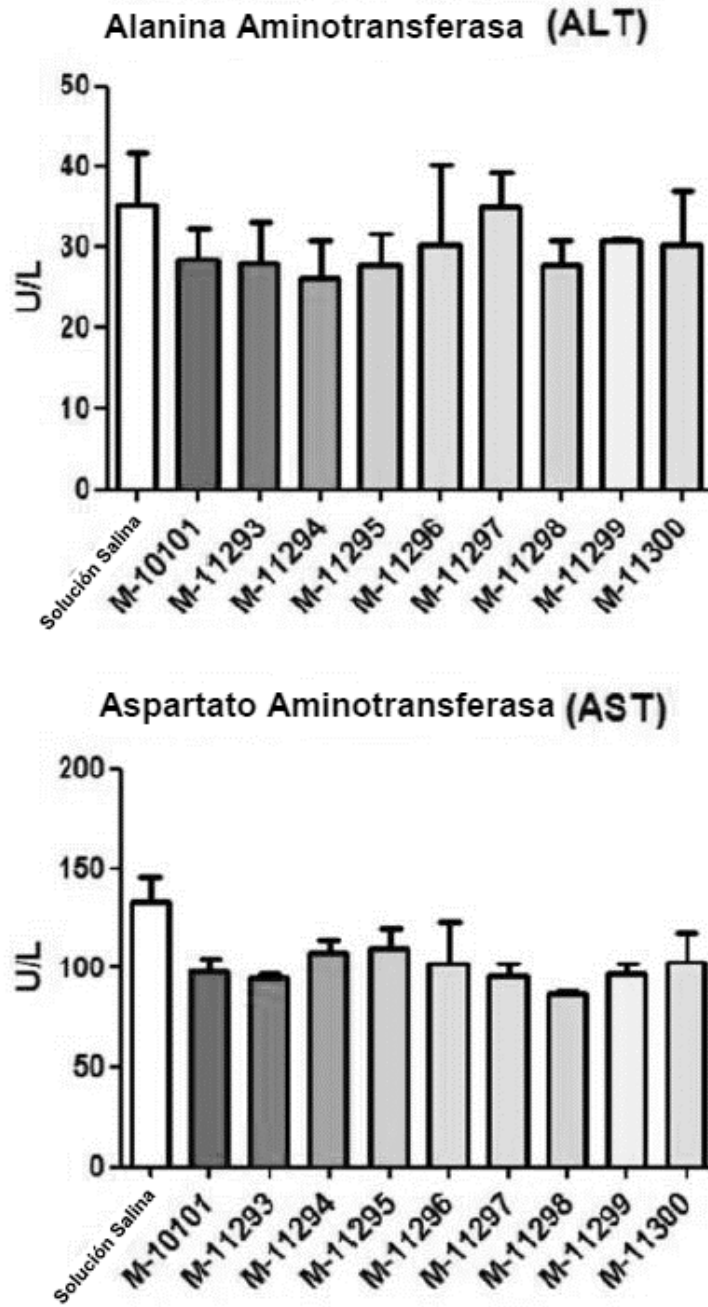


FIGURA 1E

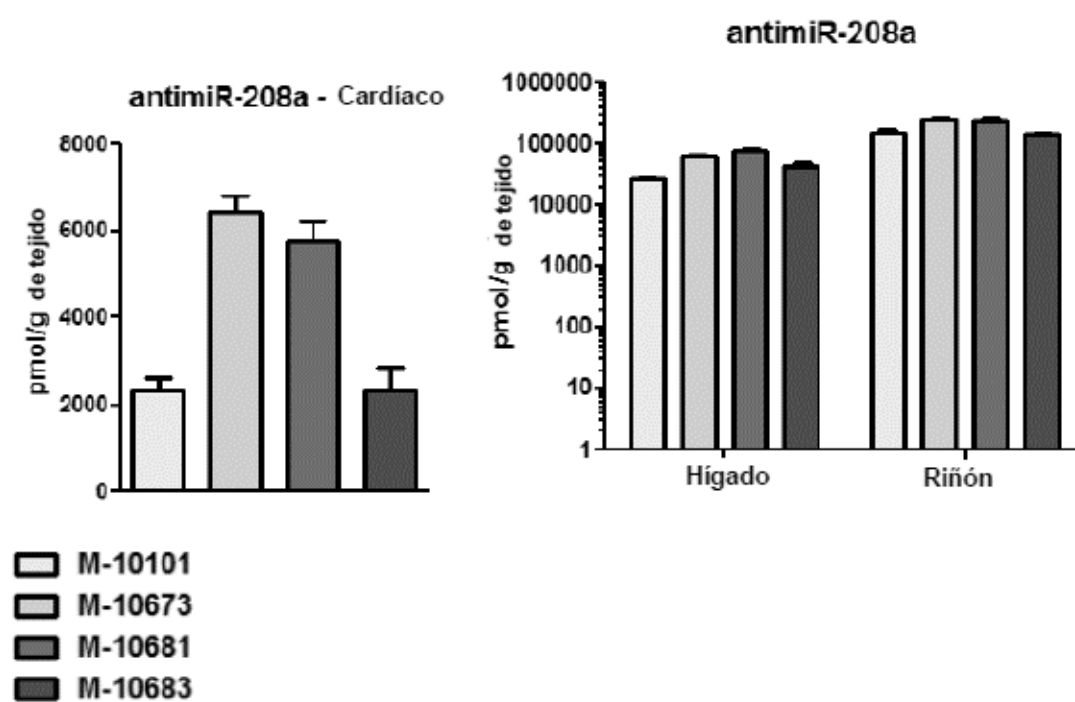
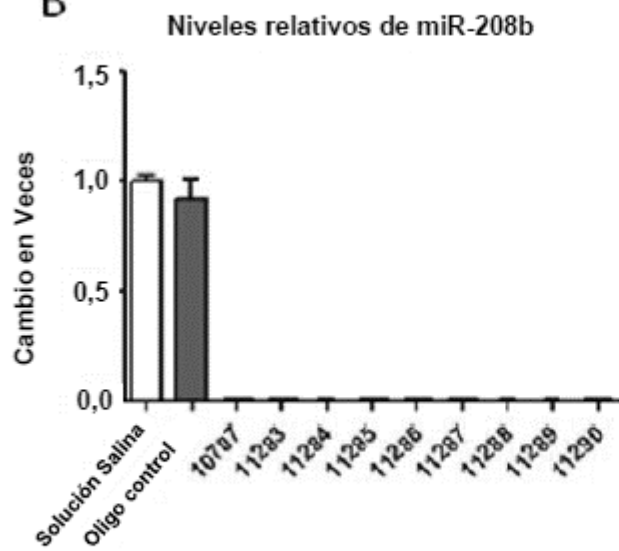


FIGURA 2A-2B

A

# de molécula	Alias	Secuencia	Longitud	LNA/ADN
M-10707	208b_10101	CcttTTgTtCGtCtTA	16	9/7
M-11283	208b_10679	CcTtTTgTtCgTcTTa	16	9/7
M-11284	208b_10680	CcTTTTgTtCgtCttA	16	9/7
M-11285	208b_10681	CcTtTgTTCgtCtTa	16	9/7
M-11286	208b_10682	CcTtTtGtTcGtCtTA	16	9/7
M-11287	208b_10683	CctTTtGtTCgTcTtA	16	9/7
M-11288	208b_10673	CcTTTTgTtCgtCtTa	16	9/7
M-11289	208b_10626	CcTtTtGtTcGtCtTA	16	9/7
M-11290	208b_LNA_opt6	CCtTtTGTtCgTcTtA	16	9/7

B



**FIGURA 2C**

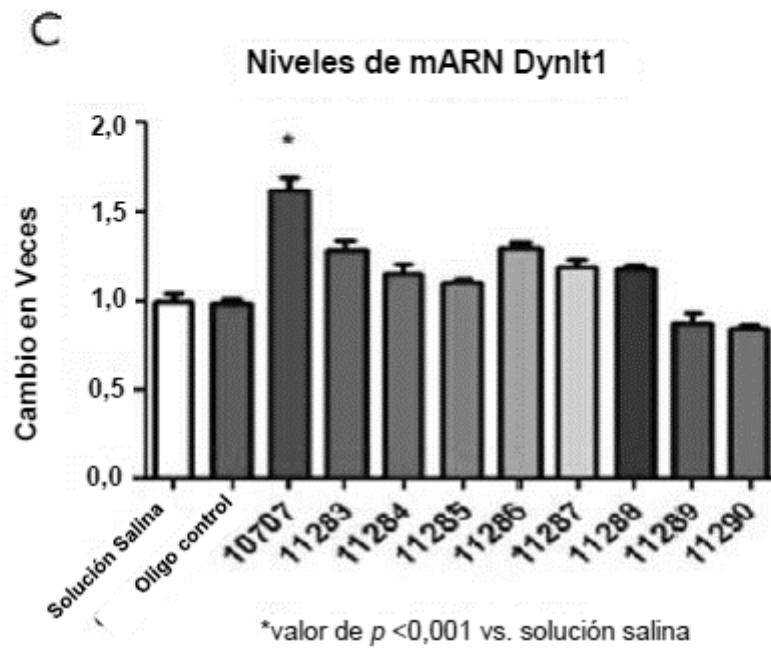


FIGURA 3A-3B

A

# de molécula	Alias	Secuencia	Longitud	LNA/ADN
M-11192	378_10101	CtgaCTcCaAGtCcAG	16	9/7
M-11193	378_10680	CtGACTcCaAgtCcaG	16	9/7
M-11194	378_10681	CtGAcTcCAAgTccAg	16	9/7
M-11195	378_10682	CtGaCtCcAaGtCcAG	16	9/7
M-11196	378_10683	CtgACTcCaAgTcCaG	16	9/7
M-11197	378_10673	CtGACTcCaAgtCcAg	16	9/7
M-11198	378_10626	CtGactCCaAgTcCaG	16	9/7

B

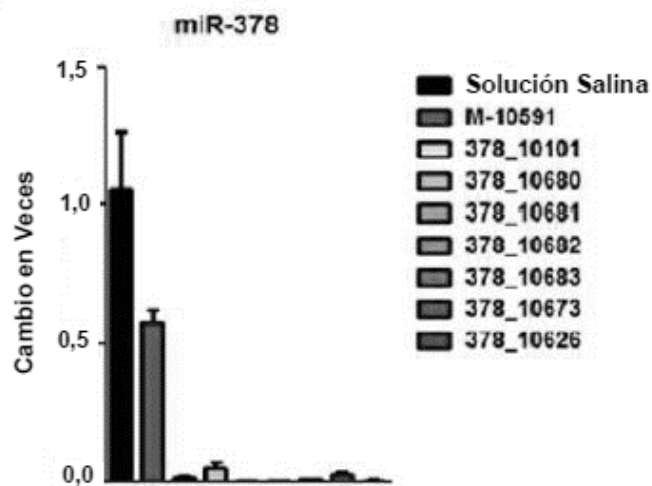


FIGURA 3C

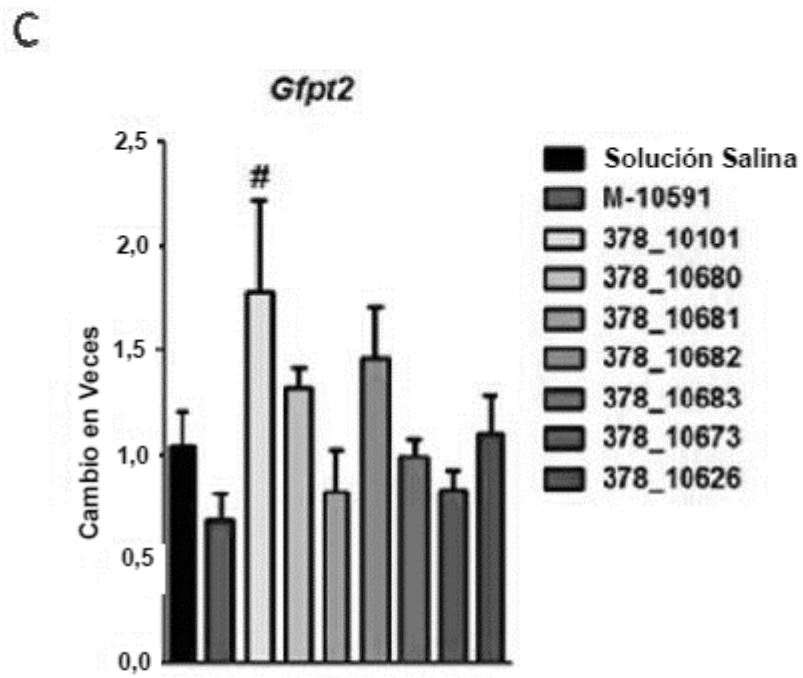


FIGURA 4A

<u># de molécula</u>	<u>Alias</u>	<u>Secuencia</u>	<u>Longitud</u>	<u>LNA/ADN</u>
M-11185	29b_10101	<b>GattTCaAaTGgTgCT</b>	16	9/7
M-11186	29b_10680	<b>GaTTTCaAaTggTgcT</b>	16	9/7
M-11187	29b_10681	<b>GaTTtCaAATggTgCt</b>	16	9/7
M-11188	29b_10682	<b>GaTtTcAaAtGgTgCT</b>	16	9/7
M-11189	29b_10683	<b>GatTTcAaATgGtGcT</b>	16	9/7
M-11190	29b_10673	<b>GaTTTCaAaTggTgCt</b>	16	9/7
M-11191	29b_10626	<b>GaTTtcAAaTgGtGcT</b>	16	9/7

FIGURA 4B

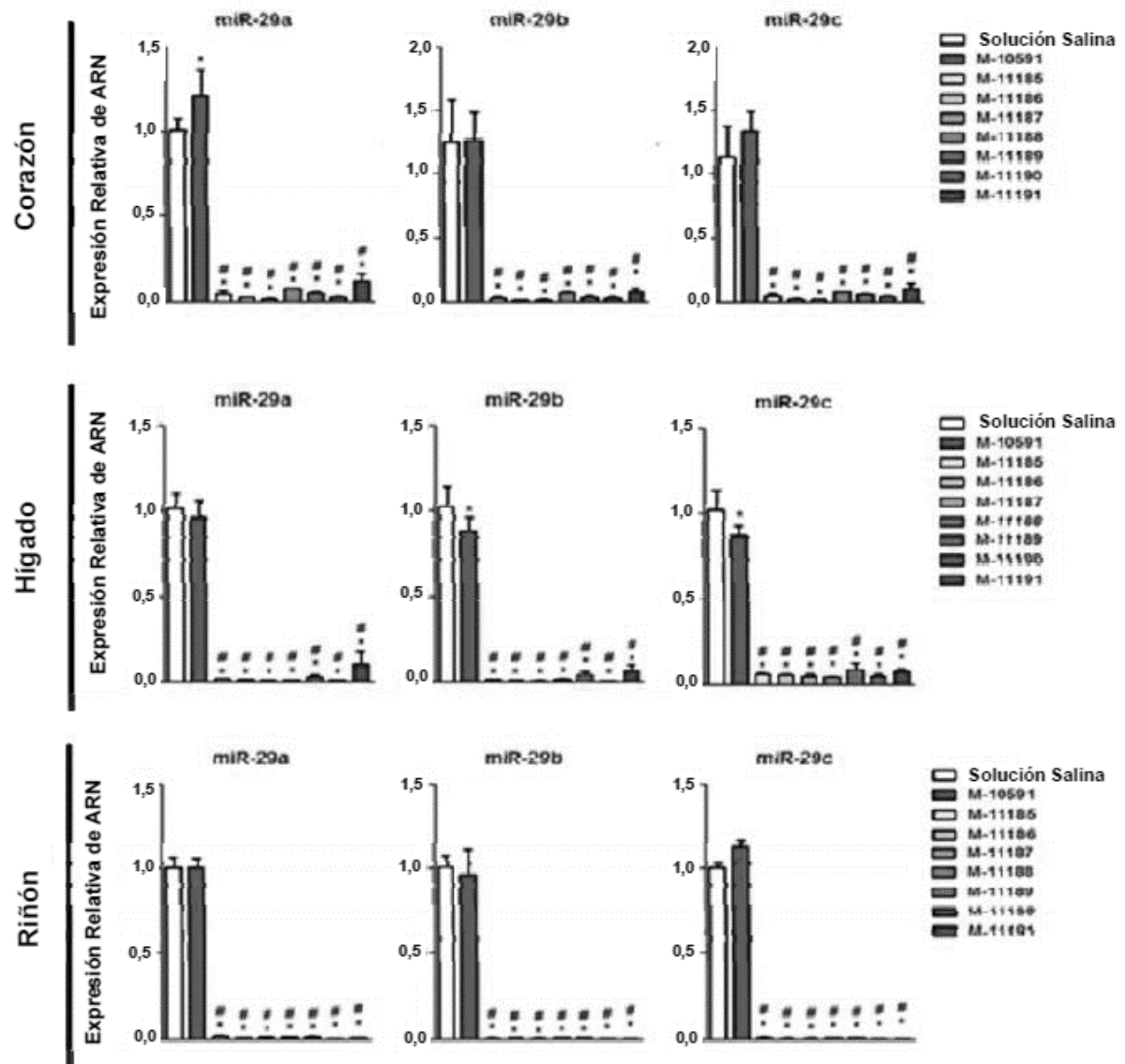
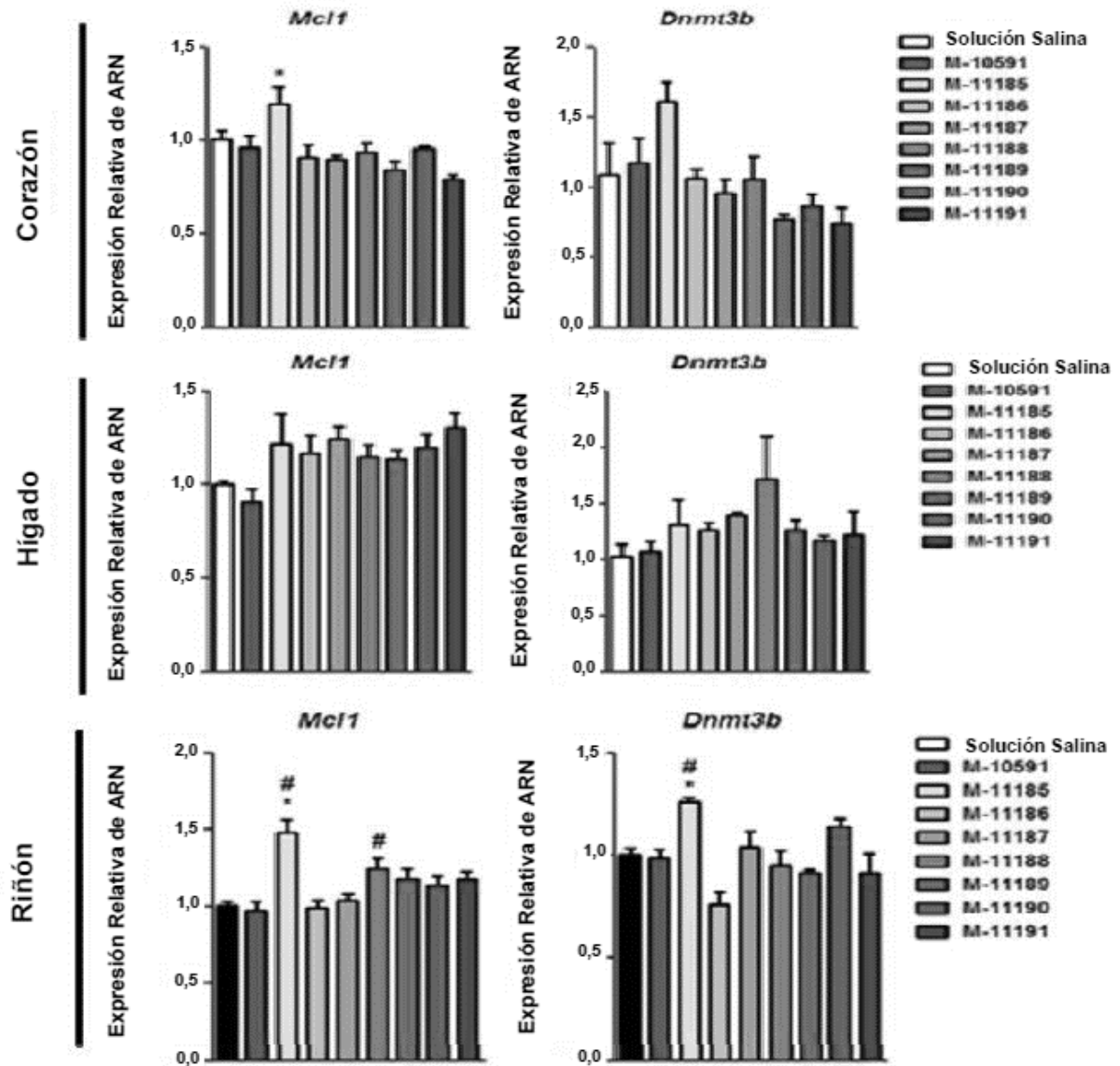


FIGURA 4C



**FIGURA 4C**

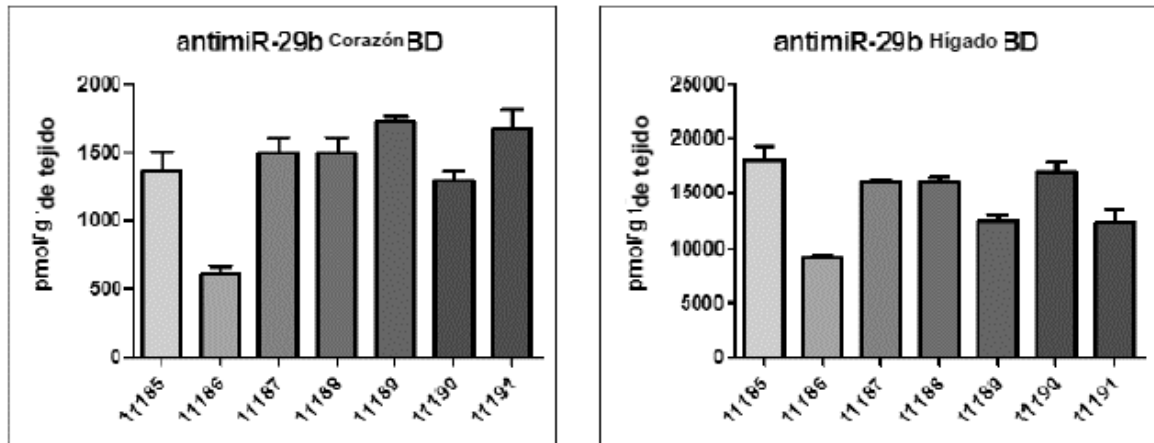


FIGURA 5A

<u># de molécula</u>	<u>Alias</u>	<u>Secuencia</u>	<u>Longitud</u>	<u>LNA/ADN</u>
M-10518	199a_Trunc_LNA_PS_1	GtagTCTGaACaCtGG	16	9/7
M-11390	199a_10293	GtagTCTgAACaCtGG	16	9/7
M-11391	199a_10294	GTagtCtGaACaCtGG	16	9/7
M-11392	199a_10296	GtagTCTGaACaCTgG	16	9/7
M-11393	199a_10683	GtaGTcTgAAcAcTgG	16	9/7

FIGURA 5B

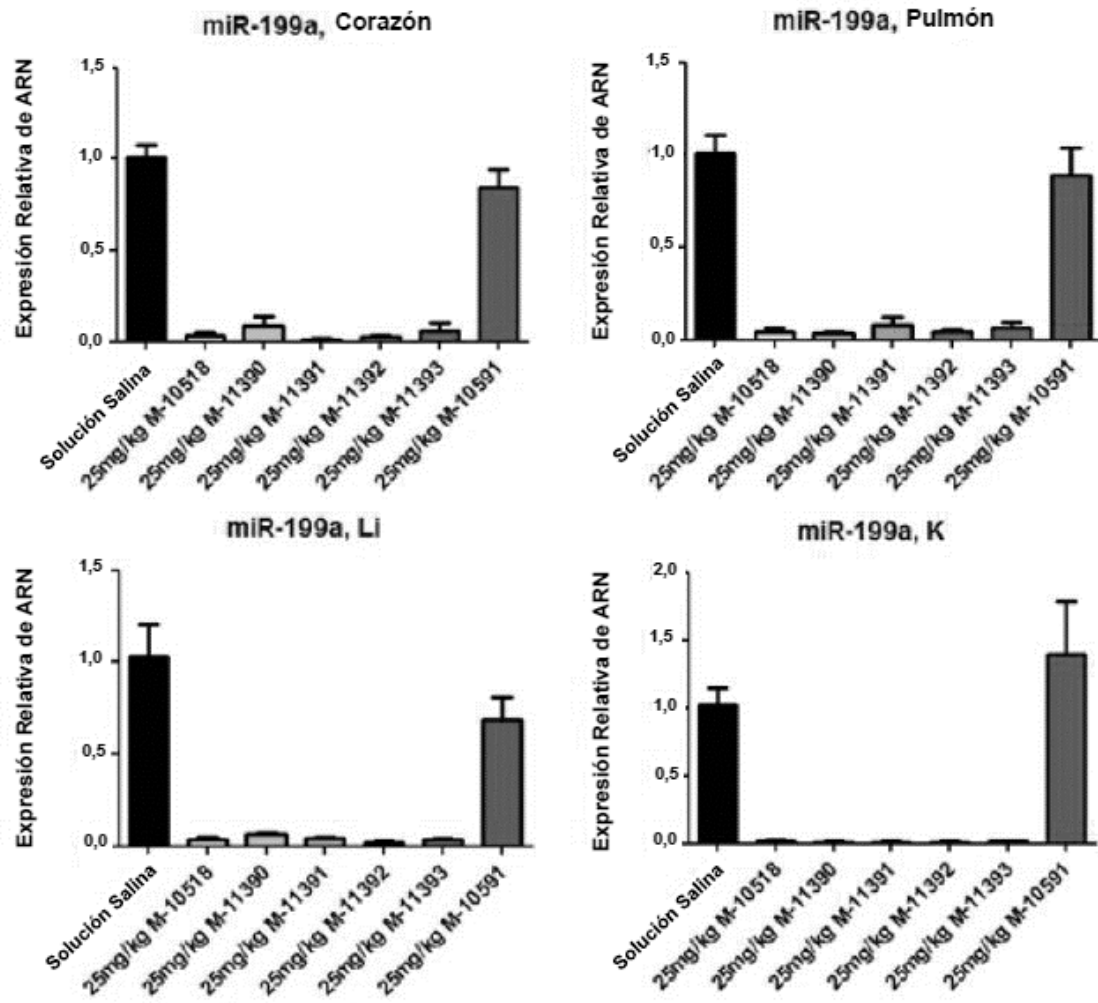
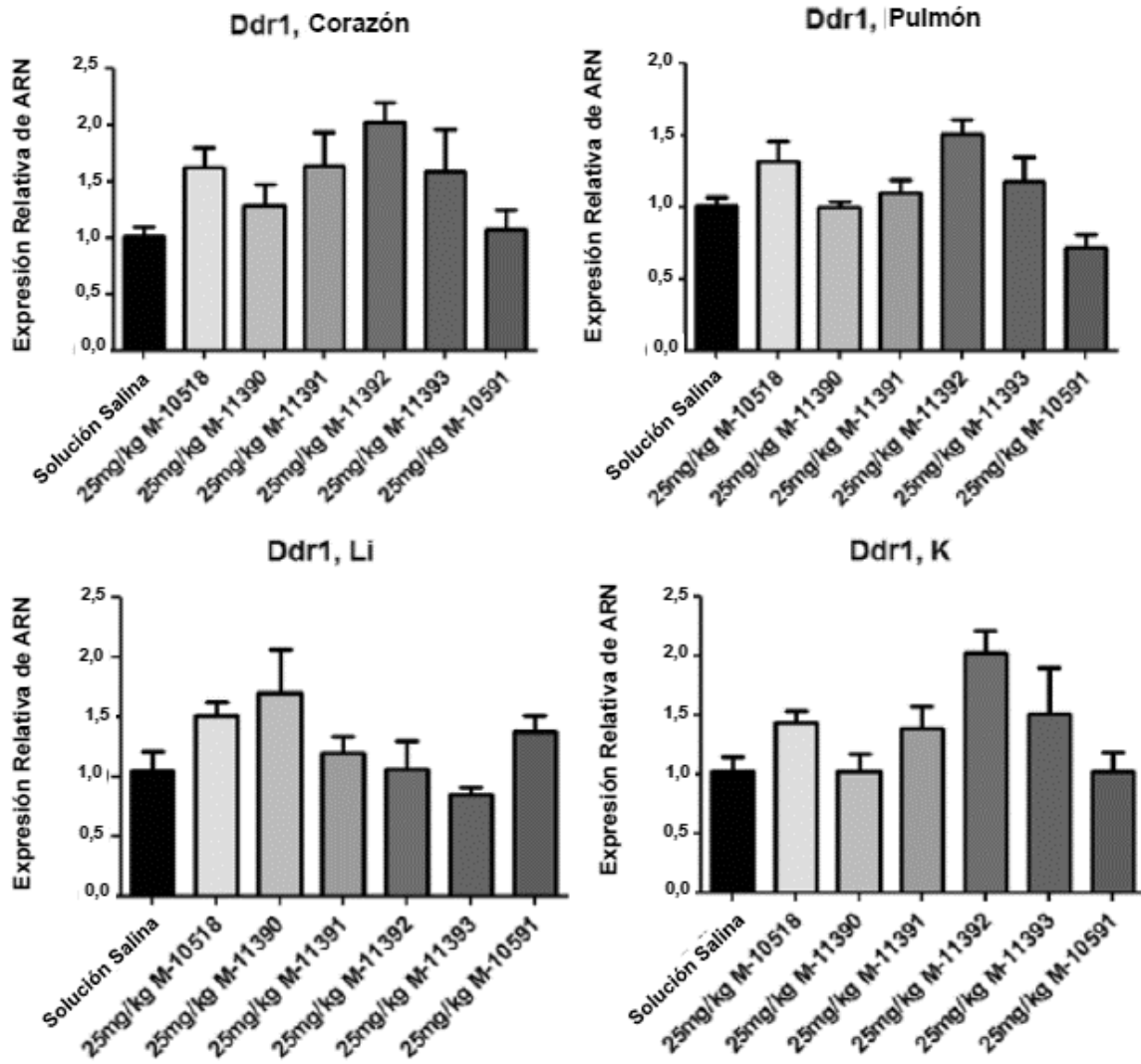


FIGURA 5C



**FIGURA 6**

