TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2929031 DAL TITOLO:

“COMPOSIZIONI DI IRNA DI PCSK9 E METODI DI USO DELLE STESSE”

*** *** ***

Descrizione

La proproteina convertasi subtilisina/kexina 9 (PCSKA) è un membro della famiglia delle serin proteasi subtilisina. Le altre otto proteasi subtilisina di mammifero, PCSK1-PCSK8 (note anche come PC1/3, PC2, furina, PC4, PC5/6, PACE4, PC7, e S1P/SKI-1) sono proproteina convertasi che processano una grande varietà di proteine nella via secretoria e giocano un ruolo nei diversi processi biologici (Bergeron, F. (2000) J. Mol. Endocrinol. 24, 1-22, Gensberg, K., (1998) Semin. Cell Dev. Biol. 9, 11-17, Seidah, N. G. (1999) Brain Res. 848, 45-62, Taylor, N. A., (2003) FASEB J. 17, 1215-1227, e Zhou, A., (1999) J. Biol. Chem. 274, 20745-20748).

È stato proposto che PCSK9 giochi un ruolo nel metabolismo del colesterolo. L'espressione di mRNA di PCSK9 è sottoregolata dall’alimentazione di colesterolo alimentare nei topi (Maxwell, K. N., (2003) J. Lipid Res. 44, 2109-2119), sovraregolata da statine nelle cellule HepG2 (Dubuc, G., (2004) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 24, 1454-1459), e sovraregolata nei topi transgenici con proteina legante l’elemento regolatore degli steroli (SREBP) (Horton, J. D., (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 12027-12032), simile agli enzimi biosintetici

di colesterolo e al recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDLR). Inoltre, è stato trovato che le mutazioni missenso di PCSK9 sono associate a una forma di ipercolesterolemia autosomica dominante (Hchola3) (Abifadel, M., et al. (2003) Nat. Genet. 34,154-156, Timms, K. M., (2004) Hum. Genet. 114, 349-353, Leren, T. P. (2004) Clin. Genet. 65, 419-422). Il PCSK9 può anche giocare un ruolo nella determinazione dei livelli di colesterolo LDL nella popolazione generale, in quanto polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) sono stati associati a livelli di colesterolo in una popolazione giapponese (Shioji, K., (2004) J. Hum. Genet. 49, 109-114).

Le ipercolesterolemie autosomiche dominanti (ADH) sono malattie monogeniche nelle quali i pazienti mostrano livelli elevati di colesterolo totale e LDL, xantomi tendinei, e aterosclerosi prematura (Rader, D. J., (2003) J. Clin. Invest. 111, 1795-1803). La patogenesi di ADH e di una forma recessiva di ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH) (Cohen, J. C., (2003) Curr. Opin. Lipidol. 14, 121-127), è dovuta a difetti di assorbimento di LDL da parte del fegato. L'ADH può essere causata da mutazioni LDLR, che impediscono l'assorbimento di LDL, o da mutazioni nella proteina su LDL, apolipoproteina B, che si lega a LDRL. L'ARH è causata da mutazioni nella proteina ARH che sono necessarie per l'endocitosi del complesso LDLR-LDL mediante la sua interazione con clatrina. Pertanto, se le mutazioni di PCSK9 sono causative nella famiglia Hchola3, è probabile che PCSK9 giochi un ruolo nell'assorbimento di LDL mediato dal recettore.

Studi sulla sovraespressione indicano un ruolo del PCSK9 nel controllo dei livelli di LDLR e, quindi, dell'assorbimento di LDL da parte del fegato (Maxwell, K. N. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 7100-7105, Benjannet, S., et al. (2004) J. Biol. Chem. 279, 48865-48875, Park, S. W., (2004) J. Biol. Chem. 279, 50630-50638). La sovraespressione adenovirale-mediata di PCSK9 murino o umano per 3 o 4 giorni nei topi genera livelli elevati di colesterolo totale e LDL; questo effetto non è visto negli animali knock-out LDLR (Maxwell, K. N. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 7100-7105, Benjannet, S., et al. (2004) J. Biol. Chem. 279, 48865-48875, Park, S. W., (2004) J. Biol. Chem. 279, 50630-50638). In aggiunta, la sovraespressione di PCSK9 risulta in una riduzione severa di proteina LDLR epatica, senza influenzare i livelli di mRNA di LDLR, livelli di proteina SREBP, o il rapporto nucleo/citoplasma di proteina SREBP.

Anche se l'ipercolesterolemia stessa è asintomatica, l'elevazione di lunga data del colesterolo sierico può portare ad aterosclerosi. Nel corso di decenni, il colesterolo sierico cronicamente elevato contribuisce alla formazione di placche ateromasiche nelle arterie che possono portare a stenosi progressiva o persino alla completa occlusione delle arterie coinvolte. In aggiunta, placche più piccole possono rompersi e causare la formazione di un coagulo e ostruire il flusso sanguigno risultando in, ad esempio, infarto del miocardio e/o ictus. Se la formazione della stenosi o dell'occlusione è

graduale, l'erogazione di sangue a tessuti e organi diminuisce lentamente fino a quando la funzione dell'organo non è compromessa.

Di conseguenza, vi è una necessità nell'arte di trattamenti efficaci per malattie associate a PCSK9, come iperlipidemia, ad es., ipercolesterolemia.

Come descritto in maggiore dettaglio di seguito, nel presente documento sono divulgate composizioni comprendenti agenti di RNAi, ad es., agenti di iRNA a doppio filamento, che bersagliano PCSK9. Sono anche divulgati metodi che usano le composizioni dell'invenzione per inibire l'espressione di PCSK9 e per trattare patologie correlate all'espressione PCSK9, ad es., ipercolesterolemia.

Di conseguenza, in un aspetto, la presente invenzione fornisce un agente di RNAi a doppio filamento in grado di inibire l'espressione di proproteina convertasi subtilisina/kexina 9 (PCSK9) in una cellula, in cui detto agente di RNAi a doppio filamento comprende:

(a) un filamento senso complementare a un filamento antisenso, in cui detto filamento antisenso comprende una regione complementare a parte di un mRNA codificante PCSK9, in cui ciascun filamento è da circa 17 a circa 30 nucleotidi di lunghezza, in cui detto filamento antisenso comprende almeno 17 nucleotidi dalla sequenza di basi nucleotidiche ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG (SEQ ID NO: 412) e l'agente di RNAi a doppio filamento è rappresentato dalla formula (III):

senso: $5' n_p\text{-}N_a\text{-}(X\,X\,X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\,Y\,Y\text{-}N_b\text{-}(Z\,Z\,Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

antisenso: $3' n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III)

in cui:

i, j, k, e l sono ognuno indipendentemente 0 o 1;

p, p', q, e q' sono ognuno indipendentemente 0-6;

ciascun N_a e N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-25 nucleotidi che sono modificati o non modificati o combinazioni degli stessi, ciascuna sequenza comprendente almeno due nucleotidi modificati differentemente;

ciascun N_b e N_b' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10 nucleotidi che sono modificati o non modificati o combinazioni degli stessi;

ciascun n_p, n_p', n_q, e n_q', ciascuno dei quali può essere presente o meno, rappresenta indipendentemente un nucleotide sporgente; '

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', e Z'Z'Z' rappresentano ciascuno indipendentemente un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi;

le modificazioni su N_b differiscono dalla modificazione su Y e le modificazioni su N_b' differiscono dalla modificazione su Y';

in cui le modificazioni sui nucleotidi sono modificazioni 2'-O-metile o 2'-fluoro; e

in cui il ligando è uno o più derivati di GalNAc attaccati attraverso un linker ramificato bivalente o trivalente; oppure

(b) un filamento antisenso costituito dalla sequenza nucleotidica asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa e un filamento

senso costituito dalla sequenza nucleotidica csusagacCfuGfudTuugcuuuugu,

in cui a, g, c, e u sono nucleotidi A, G, C e U modificati con 2'-O-metile (2'-Ome), rispettivamente: Af, Gf, Cf e Uf sono nucleotidi A, G, C e U modificati con 2'fluoro, rispettivamente; dT è un nucleotide deossi-timina e s è un collegamento fosforotioato;

e in cui il filamento senso è coniugato con almeno un ligando.

In una implementazione, i è 0; j è 0; i è 1; j è 1; sia i che j sono 0; o sia i che j sono 1. In un'altra implementazione, k è 0; 1 è 0; k è 1; l è 1; sia k che 1 sono 0; o sia k che l sono 1.

In una implementazione, XXX è complementare a X'X'X', YYY è complementare a Y'Y'Y', e ZZZ è complementare a Z'Z'Z'.

In una implementazione, il motivo YYY si verifica su o vicino al sito di clivaggio del filamento senso.

In una implementazione, il motivo Y'Y'Y' si verifica nelle posizioni 11, 12 e 13 del filamento antisenso dall'estremità 5'-.

In una implementazione, Y' è 2'-O-metile.

In una implementazione, la formula (III) è rappresentata dalla formula (IIIa):

senso: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

antisenso: $3'\ n_{p'}\text{-}N_{a'}\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_{a'}\text{-}n_{q'}\ 5'$ (IIIa).

In un'altra implementazione, la formula (III) è rappresentata dalla formula (IIIb):

senso: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}Z\ Z\ Z\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

antisenso: $3'\ n_{p'}\text{-}N_{a'}\text{-}\ Y'Y'Y'\text{-}N_{b'}\text{-}Z'Z'Z'\text{-}\ N_{a'}\text{-}\ n_{q'}\ 5'$ (IIIb)

in cui ciascun N_b e N_b' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 1-5 nucleotidi modificati.

In ancora un'altra implementazione, la formula (III) è rappresentata dalla formula (IIIc):

senso: $5'\ n_p\ \text{-}N_a\ \text{–}X\ X\ X\ \text{-}N_b\ \text{-}Y\ Y\ Y\ \text{-}N_a\ \text{-}\ n_q\ 3'$

antisenso: $3'\ n_{p'}\text{-}N_{a'}\text{-}\ X'X'X'\text{-}N_{b'}\text{-}\ Y'Y'Y'\text{-}\ N_{a'}\text{-}\ n_{q'}\ 5'$ (IIIc)

in cui ciascun N_b e N_b' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 1-5 nucleotidi modificati.

In una implementazione, la formula (III) è rappresentata dalla formula (IIId):

senso: $5'\ n_p\ \text{-}N_a\ \text{–}X\ X\ X\text{-}\ N_b\ \text{-}Y\ Y\ Y\ \text{-}N_b\ \text{-}Z\ Z\ Z\ \text{-}N_a\ \text{-}\ n_q\ 3'$

antisenso: $3'\ n_{p'}\text{-}N_{a'}\text{-}\ X'X'X'\text{-}\ N_{b'}\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_{b'}\text{-}Z'Z'Z'\text{-}\ N_{a'}\text{-}\ n_{q'}\ 5'$

(IIId)

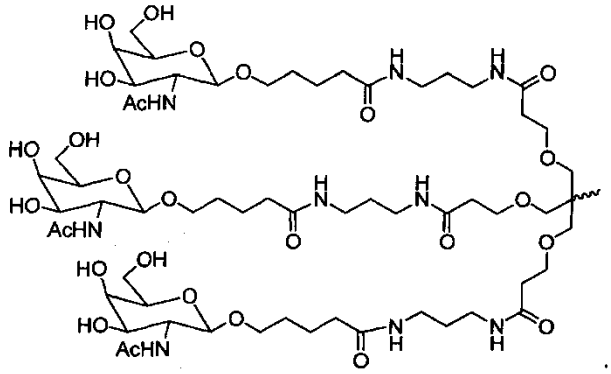
in cui ciascun N_b e N_b' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 1-5 nucleotidi modificati e ciascun N_a e N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 2-10 nucleotidi modificati.

In una implementazione, la regione a doppio filamento è di 15-30 paia di nucleotidi di lunghezza. In un'altra forma di realizzazione, la regione a doppio filamento è di 17-23 paia di nucleotidi di lunghezza. In ancora un'altra forma di realizzazione, la regione a doppio filamento è di 17-25 paia di nucleotidi di lunghezza. In una forma di realizzazione, la regione a doppio filamento è di 23-27 paia di nucleotidi di lunghezza. In

un'altra forma di realizzazione, la regione a doppio filamento è di 19-21 paia di nucleotidi di lunghezza. In un'altra forma di realizzazione, la regione a doppio filamento è di 21-23 paia di nucleotidi di lunghezza. In una implementazione, ciascun filamento ha 15-30 nucleotidi.

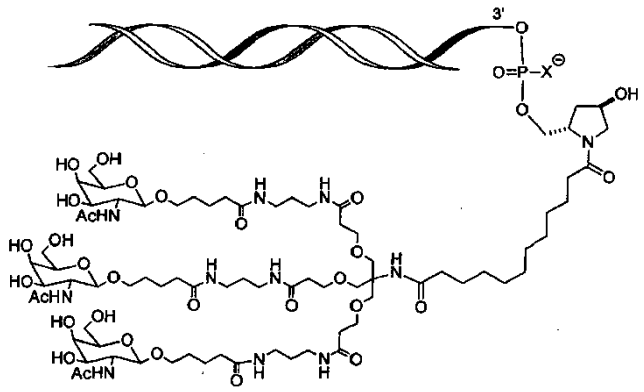
In una implementazione, le modificazioni sui nucleotidi sono selezionate dal gruppo che consiste in LNA, HNA, CeNA, 2'-metossietile, 2'-O-alchile, 2'-O-allile, 2'-C- allile, 2'-fluoro, 2'-deossi, 2'-idrossile, e loro combinazioni. In un'altra forma di realizzazione, le modificazioni sui nucleotidi sono 2'-O-metile o 2'-fluoro modificazioni.

In una forma di realizzazione, il ligando è uno o più derivati di GalNAc attaccati attraverso un linker ramificato bivalente o trivalente. In un'altra forma di realizzazione, il ligando è



In una forma di realizzazione, il ligando è attaccato all'estremità 3' del filamento senso.

In una forma di realizzazione, l'agente di RNAi è coniugato al ligando come mostrato nel seguente schema



in cui X è O o S. In una implementazione specifica, X è O.

In una implementazione, l’agente comprende inoltre almeno un collegamento internucleotidico fosforotioato o metilfosfonato.

In una implementazione, il collegamento internucleotidico fosforotioato o metilfosfonato è al 3'-terminale di un filamento. In una implementazione, il filamento è il filamento antisenso. In un'altra implementazione, il filamento è il filamento senso.

In una implementazione, il collegamento internucleotidico fosforotioato o metilfosfonato è al 5'-terminale di un filamento. In una implementazione, il filamento è il filamento antisenso. In un'altra forma di realizzazione, il filamento è il filamento senso.

In una implementazione, il collegamento internucleotidico fosforotioato o metilfosfonato è sia al 5’ sia al 3’-terminale di un filamento. In una forma di realizzazione, il filamento è il filamento antisenso.

In una implementazione, la coppia di basi in posizione 1 dell’estremità 5’ del filamento antisenso del doppio filamento è una coppia di basi AU.

In una implementazione, i nucleotidi Y contengono una modificazione 2’-fluoro.

In una implementazione, i nucleotidi Y contengono una modificazione 2’-O-metile.

In una implementazione, p'>0. In un’altra forma di realizzazione, p'=2.

In una implementazione, q'=0, p=0, q=0, e i nucleotidi della sporgenza p' sono complementari all’mRNA bersaglio. In un’altra implementazione, q'=0, p=0, q=0, e i nucleotidi della sporgenza p' sono non complementari all’mRNA bersaglio.

In una implementazione, il filamento senso ha un totale di 21 nucleotidi e il filamento antisenso ha un totale di 23 nucleotidi.

In una implementazione, almeno un n_p' è collegato a un nucleotide vicino attraverso un collegamento fosforotioato.

In una implementazione, tutti i n_p' sono collegati a nucleotidi vicini attraverso collegamenti fosforotioato.

In una implementazione, l’agente di RNAi è selezionato dal gruppo di agenti di RNAi elencati nella Tabella 1, Tabella 2, Tabella 9, Tabella 10, Tabella 12, e Figura 12.

In una implementazione, l’agente di RNAi è selezionato dal gruppo che consiste in AD-53815, AD-56663, AD-56658, AD-56676, AD-56666, AD-57928, e AD-60212.

In un altro aspetto, la presente divulgazione fornisce agenti di RNAi, ad es., agenti di RNAi a doppio filamento, in grado di inibire

l’espressione di proproteina convertasi subtilisina/kexina 9 (PCSK9) in una cellula, in cui l’agente di RNAi a doppio filamento comprende un filamento senso complementare a un filamento antisenso, in cui il filamento antisenso comprende una regione complementare a una parte di mRNA codificante PCSK9, in cui ciascun filamento è da circa 14 a circa 30 nucleotidi di lunghezza, in cui l’agente di RNAi a doppio filamento è rappresentato dalla formula (III):

senso: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

antisenso: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III)

in cui:

i, j, k, e l sono ognuno indipendentemente 0 o 1;

p, p', q, e q' sono ognuno indipendentemente 0-6;

ciascun N_a e N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-25 nucleotidi che sono modificati o non modificati o combinazioni degli stessi, ciascuna sequenza comprendente almeno due nucleotidi modificati differentemente;

ciascun N_b e N_b' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10 nucleotidi che sono modificati o non modificati o combinazioni degli stessi;

ciascun np, n_p', n_q, e n_q', ciascuno dei quali può essere presente o meno, rappresenta indipendentemente un nucleotide sporgente;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', e Z'Z'Z' rappresentano ciascuno indipendentemente un motivo di tre modificazioni identiche su tre

nucleotidi consecutivi, e in cui le modificazioni sono modificazioni 2'-O-metile o 2'-fluoro;

le modificazioni su N_b differiscono dalla modificazione su Y e le modificazioni su N_b' differiscono dalla modificazione su Y'; e

in cui il filamento senso è coniugato ad almeno un ligando.

In ancora un altro aspetto, la presente divulgazione fornisce agenti di RNAi, ad es., agenti di RNAi a doppio filamento, in grado di inibire l'espressione di proproteina convertasi subtilisina/kexina 9 (PCSK9) in una cellula, in cui l'agente di RNAi a doppio filamento comprende un filamento senso complementare a un filamento antisenso, in cui il filamento antisenso comprende una regione complementare a una parte di mRNA codificante PCSK9, in cui ciascun filamento è da circa 14 a circa 30 nucleotidi di lunghezza, in cui l'agente di RNAi a doppio filamento è rappresentato dalla formula (III):

senso: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\,X\,X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\,Y\,Y\text{-}N_b\text{-}(Z\,Z\,Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

antisenso: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III)

in cui:

i, j, k, e l sono ognuno indipendentemente 0 o 1;

ciascun n_p', n_q, e n_q', ciascuno dei quali può essere presente o meno, rappresenta indipendentemente un nucleotide sporgente;

p, q, e q' sono ognuno indipendentemente 0-6;

n_p' >0 e almeno un n_p' è collegato a un nucleotide vicino attraverso un collegamento fosforotioato;

ciascun N_a e N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-25 nucleotidi che sono modificati o non modificati o combinazioni degli stessi, ciascuna sequenza comprendente almeno due nucleotidi modificati differentemente;

ciascun N_b e N_b' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10 nucleotidi che sono modificati o non modificati o combinazioni degli stessi;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', e Z'Z'Z' rappresentano ciascuno indipendentemente un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi, e in cui le modificazioni sono modificazioni 2'-O-metile o 2'-fluoro;

le modificazioni su N_b differiscono dalla modificazione su Y e le modificazioni su N_b' differiscono dalla modificazione su Y'; e

in cui il filamento senso è coniugato ad almeno un ligando.

In un ulteriore aspetto, la presente divulgazione fornisce agenti di RNAi, ad es., agenti di RNAi a doppio filamento, in grado di inibire l'espressione di proproteina convertasi subtilisina/kexina 9 (PCSK9) in una cellula, in cui l'agente di RNAi a doppio filamento comprende un filamento senso complementare a un filamento antisenso, in cui il filamento antisenso comprende una regione complementare a una parte di mRNA codificante PCSK9, in cui ciascun filamento è da circa 14 a circa 30 nucleotidi di lunghezza, in cui l'agente di RNAi a doppio filamento è rappresentato dalla formula (III):

senso: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

antisenso: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}\ n_q'\ 5'$ (III)

in cui:

i, j, k, e l sono ognuno indipendentemente 0 o 1;

ciascun n_p', n_q, e n_q', ciascuno dei quali può essere presente o meno, rappresenta indipendentemente un nucleotide sporgente;

p, q, e q' sono ognuno indipendentemente 0-6;

n_p' >0 e almeno un n_p' è collegato a un nucleotide vicino attraverso un collegamento fosforotioato;

ciascun N_a e N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-25 nucleotidi che sono modificati o non modificati o combinazioni degli stessi, ciascuna sequenza comprendente almeno due nucleotidi modificati differentemente;

ciascun N_b e N_b' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10 nucleotidi che sono modificati o non modificati o combinazioni degli stessi;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', e Z'Z'Z' rappresentano ciascuno indipendentemente un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi, e in cui le modificazioni sono modificazioni 2'-O-metile o 2'-fluoro;

le modificazioni su N_b differiscono dalla modificazione su Y e le modificazioni su N_b' differiscono dalla modificazione su Y'; e

in cui il filamento senso è coniugato ad almeno un ligando, in cui il ligando è uno o più derivati di GalNAc attaccati attraverso un linker ramificato bivalente o trivalente.

In un altro aspetto, la presente divulgazione fornisce agenti di RNAi, ad es., agenti di RNAi a doppio filamento in grado di inibire l'espressione di proproteina convertasi subtilisina/kexina 9 (PCSK9) in una cellula, in cui l'agente di RNAi a doppio filamento comprende un filamento senso complementare a un filamento antisenso, in cui il filamento antisenso comprende una regione complementare a una parte di mRNA codificante PCSK9, in cui ciascun filamento è da circa 14 a circa 30 nucleotidi di lunghezza, in cui l'agente di RNAi a doppio filamento è rappresentato dalla formula (III):

senso: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

antisenso: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III)

in cui:

i, j, k, e l sono ognuno indipendentemente 0 o 1;

ciascun n_p', n_q, e n_q', ciascuno dei quali può essere presente o meno, rappresenta indipendentemente un nucleotide sporgente;

p, q, e q' sono ognuno indipendentemente 0-6;

$n_p' > 0$ e almeno un n_p' è collegato a un nucleotide vicino attraverso un collegamento fosforotioato;

ciascun N_a e N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-25 nucleotidi che sono modificati o non modificati o combinazioni degli stessi, ciascuna sequenza comprendente almeno due nucleotidi modificati differentemente;

ciascun N_b e N_b' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10 nucleotidi che sono modificati o non modificati o combinazioni degli stessi;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', e Z'Z'Z' rappresentano ciascuno indipendentemente un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi, e in cui le modificazioni sono modificazioni 2'-O-metile o 2'-fluoro;

le modificazioni su N_b differiscono dalla modificazione su Y e le modificazioni su N_b' differiscono dalla modificazione su Y';

in cui il filamento senso comprende almeno un collegamento fosforotioato; e

in cui il filamento senso è coniugato ad almeno un ligando, in cui il ligando è uno o più derivati di GalNAc attaccati attraverso un linker ramificato bivalente o trivalente.

In ancora un altro aspetto, la presente divulgazione fornisce agenti di RNAi, ad es., agenti di RNAi a doppio filamento, in grado di inibire l'espressione di proproteina convertasi subtilisina/kexina 9 (PCSK9) in una cellula, in cui l'agente di RNAi a doppio filamento comprende un filamento senso complementare a un filamento antisenso, in cui il filamento antisenso comprende una regione complementare a una parte di mRNA codificante PCSK9, in cui ciascun filamento è da circa 14 a circa 30 nucleotidi di lunghezza, in cui l'agente di RNAi a doppio filamento è rappresentato dalla formula (III):

senso: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

antisenso: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}\ Y'Y'Y'\text{-}\ N_a'\text{-}\ n_q'\ 5'$ (IIIa)

in cui:

ciascun n_p, n_q, e n_q', ciascuno dei quali può essere presente o meno, rappresenta indipendentemente un nucleotide sporgente;

p, q, e q' sono ognuno indipendentemente 0-6;

n_p' >0 e almeno un n_p' è collegato a un nucleotide vicino attraverso un collegamento fosforotioato;

ciascun N_a e N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-25 nucleotidi che sono modificati o non modificati o combinazioni degli stessi, ciascuna sequenza comprendente almeno due nucleotidi modificati differentemente;

YYY e Y'Y'Y' rappresentano ciascuno indipendentemente un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi, e in cui le modificazioni sono modificazioni 2'-O-metile o 2'-fluoro;

in cui il filamento senso comprende almeno un collegamento fosforotioato; e

in cui il filamento senso è coniugato ad almeno un ligando, in cui il ligando è uno o più derivati di GalNAc attaccati attraverso un linker ramificato bivalente o trivalente.

La presente invenzione fornisce anche cellule in vitro e composizioni farmaceutiche comprendenti gli agenti di RNAi a doppio filamento dell'invenzione.

È anche descritto un agente di RNAi selezionato dal gruppo di agenti di RNAi elencati nella Tabella 1, Tabella 2, Tabella 9, Tabella 10, Tabella 12, e Figura 12.

In alcune implementazioni, l'agente di RNAi è somministrato usando una composizione farmaceutica.

In forme di realizzazione preferite, l'agente di RNAi è somministrato in una soluzione. In alcune tali implementazioni, il siRNA è somministrato in una soluzione tamponata. In una implementazione, il siRNA è somministrato in acqua. In altre implementazioni, il siRNA è somministrato con una soluzione tampone, come un tampone acetato, un tampone citrato, un tampone prolammina, un tampone carbonato, o un tampone fosfato o qualsiasi loro combinazione. In alcune implementazioni, la soluzione tampone è tampone fosfato salino (PBS).

In una implementazione, le composizioni farmaceutiche comprendono inoltre una formulazione lipidica. In una implementazione, la formulazione lipidica comprende una LNP, o XTC. In un'altra forma di realizzazione, la formulazione lipidica comprende un MC3.

In un aspetto, la presente invenzione fornisce un metodo per inibire l'espressione di PCSK9 in una cellula, il metodo includendo far entrare in contatto la cellula con un agente di RNAi, ad es., un agente di RNAi a doppio filamento dell'invenzione; e mantenere la cellula prodotta in fase (a) per un tempo sufficiente a ottenere la degradazione della trascrizione di mRNA di un gene PCSK9, inibendo così

l’espressione del gene PCSK9 nella cellula, in cui sono inclusi metodi per il trattamento del corpo umano o animale mediante terapia.

In una implementazione, l’espressione di PCSK9 è inibita di almeno circa il 30% 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%.

In un altro aspetto, la presente divulgazione fornisce metodi per trattare un soggetto avente un disturbo mediato dall’espressione di PCSK9. I metodi includono la somministrazione al soggetto di una quantità terapeuticamente efficace di un agente di RNAi, ad es., un agente di RNAi a doppio filamento, o il vettore dell’invenzione, trattando così il soggetto.

In una implementazione, il soggetto è un essere umano.

In una implementazione, il soggetto è affetto da ipercolesterolemia.

In una implementazione, l’agente di RNAi, *ad es.*, l’agente di RNAi a doppio filamento, è somministrato a una dose da circa 0,01 mg/kg a circa 10 mg/kg, da circa 0,5 mg/kg a circa 50 mg/kg, da circa 10 mg/kg a circa 30 mg/kg, da circa 10 mg/kg a circa 20 mg/kg, da circa 15 mg/kg a circa 20 mg/kg, da circa 15 mg/kg a circa 25 mg/kg, da circa 15 mg/kg a circa 30 mg/kg, o da circa 20 mg/kg a circa 30 mg/kg.

In una implementazione, l’agente di RNAi, ad es., agente di RNAi a doppio filamento, è somministrato per via sottocutanea o endovenosa.

In una implementazione, l'agente di RNAi è somministrato in un regime di dosaggio che include una fase di attacco seguita da una fase di mantenimento, in cui la fase di attacco comprende la somministrazione di una dose di 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0,5 mg/kg cinque volte a settimana, e in cui la fase di mantenimento comprende la somministrazione di una dose di 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0,5 mg/kg una volta, due volte o tre volte alla settimana, una volta ogni due settimane, una volta ogni tre settimane, una volta al mese, una volta ogni due mesi, una volta ogni tre mesi, una volta ogni quattro mesi, una volta ogni cinque mesi, o una volta ogni sei mesi.

In una implementazione, l'agente di RNAi è somministrato in due o più dosi. In una forma di realizzazione specifica, l'agente di RNAi è somministrato a intervalli selezionati dal gruppo costituito da una volta ogni circa 12 ore, una volta ogni circa 24 ore, una volta ogni circa 48 ore, una volta ogni circa 72 ore, e una volta ogni circa 96 ore.

In ancora un altro aspetto, la presente divulgazione fornisce metodi per trattare l'ipercolesterolemia in un soggetto. I metodi includono la somministrazione al soggetto di una quantità terapeuticamente efficace di un agente di RNAi, ad es., un agente di RNAi a doppio filamento, o il vettore dell'invenzione, trattando così il soggetto.

In una implementazione, il soggetto è un primate o un roditore. In un'altra implementazione, il soggetto è un essere umano.

In una implementazione, l'agente di RNAi, ad es., l’agente di RNAi a doppio filamento, è somministrato a una dose da circa 0,01 mg/kg a circa 10 mg/kg o da circa 0,5 mg/kg a circa 50 mg/kg. In un’altra forma di realizzazione, l’agente di RNAi a doppio filamento è somministrato a una dose da circa 10 mg/kg, a circa 30 mg/kg.

In una implementazione, l’agente di RNAi, ad es., agente di RNAi a doppio filamento, è somministrato per via sottocutanea o endovenosa.

In una implementazione, l’agente di RNAi è somministrato in un regime di dosaggio che include una fase di attacco seguita da una fase di mantenimento, in cui la fase di attacco comprende la somministrazione di una dose di 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0,5 mg/kg cinque volte a settimana, e in cui la fase di mantenimento comprende la somministrazione di una dose di 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0,5 mg/kg una volta, due volte o tre volte alla settimana, una volta ogni due settimane, una volta ogni tre settimane, una volta al mese, una volta ogni due mesi, una volta ogni tre mesi, una volta ogni quattro mesi, una volta ogni cinque mesi, o una volta ogni sei mesi.

In una implementazione, l’agente di RNAi è somministrato in due o più dosi. In una forma di realizzazione specifica, l’agente di RNAi è somministrato a intervalli selezionati dal gruppo costituito da una volta ogni circa 12 ore, una volta ogni circa 24 ore, una volta ogni circa 48 ore, una volta ogni circa 72 ore, e una volta ogni circa 96 ore.

In una implementazione, i metodi comprendono inoltre la determinazione di un fenotipo o genotipo LDLR del soggetto.

In una implementazione, la somministrazione genera una riduzione del colesterolo sierico nel soggetto.

In una implementazione, i metodi comprendono inoltre la determinazione del livello di colesterolo sierico nel soggetto.

La presente invenzione è ulteriormente illustrata dalla descrizione dettagliata e dai disegni seguenti.

La Figura 1 è un grafico illustrante che vi è un effetto dose-risposta con AD-48400 coniugato a GaINAc in tutte e tre le dosi testate. AD-48399, coniugato a GalNAc, funge da controllo.

Le Figure 2A e 2B sono grafici che rappresentano l'efficacia *in vivo* e la durata di risposta per i siRNA indicati.

La Figura 3 è una Tabella che mostra le sequenze dei filamenti senso (SEQ ID NOS 1633-1642, rispettivamente, in ordine di comparsa) e antisenso (SEQ ID NOS 1643-1652, rispettivamente, in ordine di comparsa) dei doppi filamenti analizzati per l'efficacia *in vivo* e l'ottimizzazione dei composti guida.

La Figura 4 è un grafico che illustra i risultati dei saggi di efficacia *in vivo* per l'ottimizzazione dei composti guida.

La Figura 5 è un grafico che illustra i risultati dei saggi di dose-risposta *in vivo* eseguiti nei topi transgenici PCSK9. Settantadue ore dopo una dose singola di 10 mg/kg, 3 mg/kg, 1 mg/kg, e 0,3 mg/kg di

AD-57928, i livelli della proteina PCSK9 sono stati determinati mediante ELISA.

La Figura 6 è un grafico che illustra i livelli di proteina PCSK9 nel siero di topi transgenici PCSK9 dopo la somministrazione di AD-57928 in dosi da 5x2 mg/kg durante la "fase di attacco" e dosi da 1 x2 mg/kg o 2x2 mg/kg durante la “fase di mantenimento”.

La Figura 7 è un grafico che illustra i livelli di proteina PCSK9 nel siero di topi transgenici PCSK9 dopo la somministrazione di AD-57928 in dosi da 5x1 mg/kg durante la "fase di attacco" e dosi da 1x mg/kg o 2x1 mg/kg durante la “fase di mantenimento”.

La Figura 8 è un grafico che illustra i livelli di proteina PCSK9 nel siero di topi transgenici PCSK9 dopo la somministrazione di AD-57928 in dosi da 5x0.5 mg/kg durante la "fase di attacco" e dosi da 1 x0.5 mg/kg o 2x0.5 mg/kg durante la “fase di mantenimento”.

La Figura 9 è un grafico che illustra i risultati dei saggi di dose-risposta *in vivo* eseguiti nei topi transgenici PCSK9. Settantadue ore dopo una dose singola di 0,3 mg/kg di siRNA, i livelli della proteina PCSK9 sono stati determinati mediante ELISA.

La Figura 10 è un grafico che mostra la quantità di AD-57928 e AD-58895 per nanogrammo di fegato di topi di tipo selvatico C57B6 dopo la somministrazione di una dose singola di 1 mg/kg di AD-57928 o AD-58895.

La Figura 11 è un grafico che mostra la quantità di AD-57928 e AD-58895 espressa come % di quantità teorica nel fegato di topi di tipo

selvatico C57B6 dopo la somministrazione di una dose singola di 1 mg/kg di AD-57928 o AD-58895.

La Figura 12A è una Tabella che illustra gli agenti per iRNA dell'invenzione contenenti sequenze ottimizzate rispetto alle sequenze AD-57928. La Figura 12A divulga le sentenze "senso" come SEQ ID NO 1653-1658, rispettivamente, in ordine di comparsa, e le sequenze "antisenso" come SEQ ID NO 1659-1664, rispettivamente, in ordine di comparsa.

La Figura 12B è un grafico che mostra i valori di IC_{50} degli agenti per iRNA indicati.

La Figura 13 è un grafico che mostra il livello degli agenti per iRNA indicati nel fegato di topi di tipo selvatico dopo la somministrazione di una dose singola di 1 mg/kg dell'agente per iRNA indicato.

La Figura 14A è un grafico che mostra la quantità di proteina PCSK9 nel siero di primati non umani espressa come percentuale di PCSK9 rimanente rispetto ai livelli pre-prelievo di PCSK9 dopo la somministrazione degli agenti per iRNA indicati su qdx5 + qwx3.

La Figura 14B è un grafico che mostra la quantità assoluta di proteina PCSK9 nel siero di primati non umani dopo la somministrazione degli agenti per iRNA indicati su qdx5 + qwx3.

La Figura 15 è un grafico che mostra la quantità di colesterolo di lipoproteina a bassa densità (LDL o LDLc) nel siero di primati non umani espressa come percentuale di LDL rimanente rispetto ai livelli

pre-prelievo di LDL dopo la somministrazione degli agenti per iRNA indicati su qdx5 + qwx3.

La Figura 16A è un grafico che mostra la quantità di colesterolo di lipoproteina a bassa densità (LDL o LDLc) nel siero di primati non umani espressa come percentuale della quantità media dei livelli pre-prelievo di LDL dopo la somministrazione di AD-57928 a 2 mg/kg, q1w e 1 mg/kg, 2xw.

La Figura 16B è un grafico che mostra la quantità di proteina PCSK9 rispetto alla quantità pre-prelievo nel siero di primati non umani dopo la somministrazione di AD-57928 a 2 mg/kg, q1w e 1 mg/kg, 2xw.

La Figura 17A è un grafico che mostra la quantità di colesterolo di lipoproteina a bassa densità (LDL o LDLc) nel siero di primati non umani espressa come percentuale della quantità media dei livelli pre-prelievo di LDL dopo la somministrazione di AD-57928 a 2 mg/kg, 2xw e di una dose singola di 25 mg/kg. L'ultima dose per il gruppo 2 mg/kg, 2xw è stata nel giorno 36.

La Figura 17B è un grafico che mostra la quantità di proteina PCSK9 rispetto alla quantità pre-prelievo nel siero di primati non umani dopo la somministrazione di AD-57928 a 2 mg/kg, 2xw e di una dose singola di 25 mg/kg.

La Figura 18 è un grafico che mostra la quantità di colesterolo di lipoproteina a bassa densità (LDL o LDLc) nel siero di primati non umani espressa come percentuale di LDL rimanente rispetto ai livelli

pre-prelievo di LDL dopo la somministrazione degli agenti per iRNA indicati su qdx5 + qwx3.

La Figura 19 è un grafico che mostra la quantità di colesterolo di lipoproteina a bassa densità (LDL o LDLc) nel siero di primati non umani espressa come percentuale di LDL rimanente rispetto ai livelli pre-prelievo di LDL dopo la somministrazione degli agenti per iRNA indicati su qdx5 + qwx3.

La presente invenzione è definita dalle rivendicazioni. Sono anche divulgati metodi che usano le composizioni dell'invenzione per inibire l'espressione di PCSK9 e per trattare patologie correlate all'espressione PCSK9, ad es., ipercolesterolemia.

I. Definizioni

Affinché la presente invenzione possa essere più facilmente compresa, alcuni termini sono per prima cosa definiti. Inoltre, si noti che ogniqualvolta si recita un valore o intervallo di valori di un parametro, si intende che i valori e intervalli intermedi rispetto ai valori recitati sono anch'essi intesi far parte di questa invenzione.

Gli articoli "un/un'" e "uno/una" sono usati nella presente per riferirsi a uno o a più di uno (vale a dire, ad almeno uno) dei complementi grammaticali dell'articolo. A titolo di esempio, "un elemento" significa un elemento o più di un elemento, ad es., una pluralità di elementi.

Il termine “incluso” è usato nella presente per significare, ed è usato in modo intercambiabile con, l’espressione “incluso ma non limitato a”.

Il termine “o” è usata nella presente per significare, ed è usato in modo intercambiabile con, il termine “e/o” salvo il contesto non indichi chiaramente altrimenti.

Come utilizzato nel presente documento, "PCSK9" si riferisce al gene o alla proteina proproteina convertasi subtilisina/kexina 9. PCSK9 è noto anche come FH3, HCHOLA3, NARC-1, o NARC1. Il termine PCSK9 include PCSK9 umano, la cui sequenza amminoacidica e nucleotidica si può trovare, ad esempio, nel numero di accesso GenBank GI:299523249; PCSK9 murino, la cui sequenza amminoacidica e nucleotidica si può trovare, ad esempio, nel numero di accesso GenBank GI:163644257; PCSK9 di ratto, la cui sequenza amminoacidica e nucleotidica si può trovare, ad esempio, nel numero di accesso GenBank GI:77020249. Esempi aggiuntivi di sequenze di mRNA di PCSK9 sono facilmente disponibili usando, ad es., GenBank.

Come usata nella presente “sequenza bersaglio” si riferisce a una porzione contigua della sequenza nucleotidica di una molecola di mRNA formata durante la trascrizione di un gene PCSK9, incluso mRNA, che è un prodotto di un processamento dell’RNA di un prodotto della trascrizione primaria.

Come usata nella presente, l'espressione “filamento comprendente una sequenza” si riferisce a un oligonucleotide

comprendente una catena di nucleotidi che è descritto dalla sequenza cui ci si riferisce usando la nomenclatura per nucleotidi standard.

"G," "C," "A," e "U" stanno generalmente per un nucleotide che contiene rispettivamente guanina, citosina, adenina, e uracile come base. "T" e "dT" nel presente documento sono usati in modo intercambiabile e si riferiscono a un deossiribonucleotide in cui la base nucleotidica è timina, ad es., deossiribotimina, 2'-deossitimidina o timidina. Tuttavia, resta inteso che il termine "ribonucleotide" o "nucleotide" o "deossiribonucleotide" può riferirsi anche a un nucleotide modificato, come descritto in dettaglio ulteriormente in seguito, o a un gruppo funzionale di sostituzione surrogato. Il tecnico esperto è consapevole che guanina, citosina, adenina e uracile possono essere sostituiti da altri gruppi funzionali senza alterare sostanzialmente le proprietà dell'appaiamento delle basi di un oligonucleotide comprendente un nucleotide che reca tale gruppo funzionale di sostituzione. Per esempio, senza limitazione, un nucleotide comprendente inosina come sua base può appaiarsi a nucleotidi contenenti adenina, citosina o uracile. Pertanto i nucleotidi contenenti uracile, guanina o adenina possono essere sostituiti nelle sequenze nucleotidiche dell'invenzione da un nucleotide contenente, per esempio, inosina. Le sequenze comprendenti tali gruppi funzionali di sostituzione sono forme di realizzazione dell'invenzione.

Le espressioni "iRNA", "agente di RNAi", "agente iRNA", "agente per interferenza dell'RNA" come usate nella presente in modo

intercambiabile, si riferiscono a un agente che contiene RNA come tale espressione è definita nella presente, e che media il clivaggio bersagliato di un trascritto di RNA attraverso una via del complesso di silenziamento indotto da RNA (RISC). iRNA dirige la degradazione sequenza-specifica di mRNA attraverso un processo noto come interferenza dell'RNA (RNAi). L'iRNA modula, ad es., inibisce l'espressione di PCSK9 in una cellula, ad es., una cellula all'interno di un soggetto, come un soggetto mammifero.

In una implementazione, un agente di RNAi dell'invenzione include un RNA a singolo filamento che interagisce con una sequenza di RNA bersaglio, ad es., una sequenza di mRNA bersaglio di PCSK9, per dirigere il clivaggio dell'RNA bersaglio. Senza voler essere legati a teorie, si pensa che il lungo RNA a doppio filamento introdotto nelle cellule venga disgregato in siRNA da una endonucleasi di Tipo III endonucleasi nota come Dicer (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485). Dicer, un enzima simile a ribonucleasi III, processa il dsRNA in RNA interferenti brevi da 19-23 paia di basi con caratteristiche sporgenze di due basi al 3' (Bernstein, et al., (2001) Nature 409:363). I siRNA sono quindi incorporati in un complesso di silenziamento indotto da RNA (RISC) dove una o più elicasi srotolano il doppio filamento di siRNA, permettendo al filamento antisenso complementare di guidare il riconoscimento del bersaglio (Nykanen, et al., (2001) Cell 107:309). Al legame all'mRNA bersaglio appropriato, una o più endonucleasi all'interno del RISC clivano il bersaglio per indurre silenziamento

(Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188). Pertanto, in un aspetto l'invenzione riguarda un RNA a singolo filamento (siRNA) generato all'interno di una cellula e che promuove la formazione di un complesso RISC per effettuare il silenziamento del gene bersaglio, cioè un gene PCSK9. Di conseguenza, il termine "siRNA" è usato nella presente anche in riferimento a un RNAi come sopra descritto.

In un'altra implementazione, l'agente di RNAi può essere un siRNA a singolo filamento che è introdotto in una cellula o organismo per inibire l'mRNA bersaglio. Agenti di RNAi a singolo filamento legano la endonucleasi RISC Argonauta 2, che quindi cliva l'mRNA bersaglio. I siRNA a singolo filamento sono generalmente 15-30 nucleotidi e sono modificati chimicamente. La progettazione e i test dei siRNA a singolo filamento sono descritti nel brevetto US n. 8,101,348 e in Lima et al., (2012) Cell 150: 883-894, il cui intero contenuto è incorporato nella presente come riferimento. Qualsiasi delle sequenze nucleotidiche antisenso qui descritte può essere usata come siRNA a singolo filamento come descritto nella presente o come modificata chimicamente attraverso i metodi descritti in Lima et al., (2012) Cell 150:883-894.

In un'altra implementazione, un "iRNA" per uso nelle composizioni, negli usi e nei metodi dell'invenzione è un RNA a doppio filamento e viene detto nella presente "agente di RNAi a doppio filamento", "molecola di RNA a doppio filamento (dsRNA)" o "agente di dsRNA" o "dsRNA". Il termine "dsRNA" si riferisce a un complesso di

molecole di acido ribonucleico, avente una struttura complessa comprendente due filamenti di acido nucleico sostanzialmente complementari e antiparalleli detti avere orientamenti “senso” e “antisenso” rispetto a un RNA bersaglio, cioè a un gene PCSK9. In alcune forme di realizzazione dell’invenzione, l’RNA a doppio filamento (dsRNA) innesca la degradazione di un RNA bersaglio, ad es., un mRNA, attraverso un meccanismo di silenziamento genico post-trascrizionale detto nella presente interferenza dell’RNA o RNAi.

In generale, la maggior parte dei nucleotidi di ciascun filamento di una molecola di dsRNA è costituita da ribonucleotidi, ma, come descritto nel dettaglio nella presente, ciascuno o entrambi i filamenti possono includere anche uno o più non-ribonucleotidi, ad es. un deossiribinucleotide e/o un nucleotide modificato. Inoltre, come usato in questa descrizione, un “agente di RNAi” può includere ribonucleotidi con modificazioni chimiche; un agente di RNAi può includere modificazioni sostanziali su più nucleotidi. Tali modificazioni possono includere tutti i tipi di modificazioni qui divulgate, o note nell’arte. Qualsiasi tale modificazione, come usata in una molecola di tipo siRNA, è compresa da “agente di RNAi” per gli scopi di questa descrizione e delle rivendicazioni.

I due filamenti formanti la struttura a doppio filamento possono essere porzioni differenti di una molecola di RNA più grande, o possono essere molecole di RNA separate. Laddove i due filamenti fanno parte di una molecola più grande, e quindi sono connessi attraverso una

catena non interrotta di nucleotidi tra l'estremità 3’ di un filamento e l’estremità 5’ del rispettivo altro filamento formante la struttura a doppio filamento, la catena di RNA di connessione è detta “ansa a forcina”. Laddove i due filamenti sono connessi in modo covalente attraverso modalità diverse da una catena non interrotta di nucleotidi tra l'estremità 3’ di un filamento e l’estremità 5’ del rispettivo altro filamento formante la struttura a doppio filamento, la struttura di connessione viene detta “linker”. I filamenti di RNA possono avere lo stesso numero o un numero diverso di nucleotidi. Il numero massimo di paia di basi è numero di nucleotidi nel filamento più corto del dsRNA meno qualsiasi sporgenza che è presente nel doppio filamento. Oltre alla struttura a doppio filamento, un agente di RNAi può comprendere una o più sporgenze nucleotidiche.

In una implementazione, un agente di RNAi dell’invenzione è un dsRNA di 24-30 nucleotidi che interagisce con una sequenza di RNA bersaglio, ad es., una sequenza di mRNA bersaglio di PCSK9, per dirigere il clivaggio dell’RNA bersaglio. Senza voler essere legati a teorie, il lungo RNA a doppio filamento introdotto nelle cellule viene disgregato in siRNA da una endonucleasi di Tipo III nota come Dicer (Sharp et al. (2001) Genes Dev. 15:485). Dicer, un enzima simile a ribonucleasi III, processa il dsRNA in RNA interferenti brevi da 19-23 paia di basi con caratteristiche sporgenze di due basi al 3’ (Bernstein, et al., (2001) Nature 409:363). I siRNA sono quindi incorporati in un complesso di silenziamento indotto da RNA (RISC) dove una o più

elicasi srotolano il doppio filamento di siRNA, permettendo al filamento antisenso complementare di guidare il riconoscimento del bersaglio (Nykanen, et al., (2001) Cell 107:309). Al legame all'mRNA bersaglio appropriato, una o più endonucleasi all'interno del RISC clivano il bersaglio per indurre silenziamento (Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188). Come usata nella presente, una "sporgenza nucleotidica" si riferisce al nucleotide o ai nucleotidi non appaiati che sporgono dalla struttura a doppio filamento di un agente di RNAi quando un'estremità 3' di un filamento dell'agente di RNAi si estende oltre l'estremità 5' dell'altro filamento, o viceversa. "Piatta" o "estremità piatta" significa che non ci sono nucleotidi non appaiati al termine dell'agente di RNAi a doppio filamento, cioè nessuna sporgenza nucleotidica. Un agente di RNAi "con estremità piatte" è un dsRNA che è a doppio filamento nella sua intera lunghezza, cioè non ha alcuna sporgenza nucleotidica su nessuna delle due estremità della molecola. Gli agenti di RNAi dell'invenzione includono agenti di RNAi con sporgenze nucleotidiche su una estremità (cioè agenti con una sporgenza e una estremità piatta) o con sporgenze nucleotidiche a entrambe le estremità.

L'espressione "filamento antisenso" si riferisce al filamento di un agente di RNAi a doppio filamento che include una regione che è sostanzialmente complementare a una sequenza bersaglio (ad es., l'mRNA di PCSK9 umano). Come usata nella presente, l'espressione "regione complementare a una parte di mRNA codificante transtiretina" si riferisce a una regione sul filamento antisenso che è sostanzialmente

complementare a una parte di una sequenza di mRNA di PCSK9. Quando la regione di complementarietà non è completamente complementare alla sequenza bersaglio, gli appaiamenti errati sono più tollerati nelle regioni terminali e, se presenti, si trovano generalmente in una o più regioni terminali, ad es., entro 6, 5, 4, 3, o 2 nucleotidi del terminale 5' e/o 3'.

L’espressione “filamento senso”, come usata nella presente, si riferisce al filamento di un dsRNA che include una regione che è sostanzialmente complementare a una regione del filamento antisenso.

Come usata nella presente, l'espressione “regione di clivaggio” si riferisce a una regione che è posizionata nelle immediate vicinanze del sito di clivaggio. Il sito di clivaggio è il sito sul bersaglio dove avviene il clivaggio. In alcune implementazioni, la regione di clivaggio comprende tre basi su una delle due estremità di, e nelle immediate vicinanze di, il sito di clivaggio. In alcune implementazioni, la regione di clivaggio comprende due basi su una delle due estremità di, e nelle immediate vicinanze di, il sito di clivaggio. In alcune implementazioni, il sito di clivaggio è presente specificamente sul sito legato dai nucleotidi 10 e 11 del filamento antisenso, e la regione di clivaggio comprende i nucleotidi 11, 12 e 13.

Come usata nella presente, e salvo altrimenti indicato, l'espressione “complementare” quando usata per descrivere una prima sequenza nucleotidica in relazione a una seconda sequenza nucleotidica, si riferisce alla capacità di un oligonucleotide o

polinucleotide comprendente la prima sequenza nucleotidica di ibridare e formare una struttura a doppio filamento in determinate condizioni con un oligonucleotide o polinucleotide comprendente la seconda sequenza nucleotidica, come sarà compreso dal tecnico esperto. Tali condizioni possono essere, per esempio, condizioni stringenti, dove le condizioni stringenti possono includere: 400 mM di NaCl, 40 mM di PIPES pH 6,4,1 mM di EDTA, 50°C o 70°C per 12-16 ore seguito da lavaggio. Altre condizioni, come condizioni fisiologicamente rilevanti quali si possono riscontrare all'interno di un organismo, possono essere applicate. Ad esempio, una sequenza complementare è sufficiente per consentire alla funzione rilevante dell'acido nucleico di procedere, ad es., RNAi. Il tecnico del ramo sarà in grado di determinare la serie di condizioni più appropriate per un test di complementarità di due sequenze a seconda dell'applicazione finale dei nucleotidi ibridati.

Le sequenze possono essere "completamente complementari" tra di loro quando vi è un appaiamento delle basi dei nucleotidi della prima sequenza nucleotidica con i nucleotidi della seconda sequenza nucleotidica sull'intera lunghezza della prima e della seconda sequenza nucleotidica. Tuttavia, dove una prima sequenza è detta "sostanzialmente complementare" rispetto a una seconda sequenza nella presente, le due sequenze possono essere completamente complementari o possono formare uno o più, ma in generale non più di 4, 3 o 2 appaiamenti di basi errati al momento dell'ibridazione, mantenendo la capacità di ibridare nelle condizioni più rilevanti alla loro

applicazione finale. Tuttavia, dove due oligonucleotidi sono progettati per formare, al momento dell'ibridazione, una o più sporgenze a singolo filamento, tali sporgenze non dovranno essere considerate come appaiamenti errati per quanto riguarda la determinazione della complementarietà. Per esempio, un dsRNA comprendente un oligonucleotide di 21 nucleotidi di lunghezza e un altro oligonucleotide di 23 nucleotidi di lunghezza, in cui l'oligonucleotide più lungo comprende una sequenza di 21 nucleotidi che è completamente complementare all'oligonucleotide più corto, può essere ancora detto "completamente complementare" per gli scopi qui descritti.

Sequenze "complementari", come usate nella presente, possono includere anche o possono essere formate interamente da appaiamenti di basi non di Watson-Crick e/o appaiamenti di basi formati da nucleotidi non naturali e modificati, a condizione che i requisiti sopra circa la loro capacità di ibridare siano soddisfatti. Tali appaiamenti di basi non Watson-Crick includono, ma non sono limitati a, appaiamenti di basi G:U Wobble o Hoogstein.

Le espressioni "complementare", "completamente complementare" e "sostanzialmente complementare" possono essere usate nella presente per quanto riguarda l'appaiamento corretto delle basi tra il filamento senso e il filamento antisenso di un dsRNA o tra il filamento antisenso di un dsRNA e una sequenza bersaglio, come sarà compreso dal contesto del loro uso.

Come usato nella presente, un polinucleotide che è “sostanzialmente complementare ad almeno parte di”, un RNA messaggero (mRNA) si riferisce a un polinucleotide che è sostanzialmente complementare a una porzione contigua dell’mRNA di interesse (ad es. un mRNA codificante PCSK9) incluso un 5’ UTR, una cornice di lettura aperta (ORF), o un 3’ UTR. Per esempio, un polinucleotide è complementare ad almeno una parte di un mRNA di PCSK9 se la sequenza è sostanzialmente complementare a una porzione non interrotta di un mRNA codificante PCSK9.

L'espressione “inibizione”, come usata nella presente, è usata in modo intercambiabile con "riduzione”, “silenziamento”, “sottoregolazione”, “soppressione” e altre espressioni simili, e include qualsiasi livello di inibizione.

La locuzione “inibizione dell'espressione di un PCSK9”, come usata nella presente, include l’inibizione dell'espressione di qualsiasi gene PCSK9 (come, ad es. un gene PCSK9 di topo, un gene PCSK9 di ratto, un gene PCSK9 di scimmia, o un gene PCSK9 umano) nonché di varianti (come, ad es., varianti presenti in natura), o mutanti di un gene PCSK9. Pertanto il gene PCSK9 può essere un gene PCSK9 selvatico, un gene PCSK9 mutante, o un gene PCSK9 transgenico, nel contesto di una cellula, gruppo di cellule o organismo manipolato.

L’espressione “inibire l’espressione di un gene PCSK9” include qualsiasi livello di inibizione di un gene PCSK9, ad es., almeno la soppressione parziale dell’espressione di un gene PCSK9, come

un’inibizione almeno del 5%, almeno del 10%, almeno del 15%, almeno del 20%, almeno del 25%, almeno del 30%, almeno del 35%, almeno del 40%, almeno del 45%, almeno del 50%, almeno del 55%, almeno del 60%, almeno del 65%, almeno del 70%, almeno del 75%, almeno dell’80%, almeno dell’85%, almeno del 90%, almeno del 91%, almeno del 92%, almeno del 93%, almeno del 94%. almeno del 95%, almeno del 96%, almeno del 97%, almeno del 98%, o almeno del 99%.

L'espressione di un gene PCSK9 può essere valutata in base al livello di qualsiasi variabile associata all’espressione del gene PCSK9, ad es., livello di mRNA di PCSK9, livello di proteina di PCSK9, o livelli lipidici nel siero. L’inibizione può essere valutata attraverso una diminuzione del livello assoluto o relativo di una o più variabili rispetto a un livello di controllo. Il livello di controllo può essere qualsiasi tipo di livello di controllo che è utilizzato nell’arte, ad es., un livello basale pre-trattamento o un livello determinato da un soggetto, cellula o campione simile, che non è trattato o è trattato con un controllo (come, ad es., controllo con solo tampone o controllo con agente inattivo). '

La locuzione “contatto di una cellula con un agente di RNAi a doppio filamento”, come usata nella presente, include il contatto di una cellula attraverso qualsiasi mezzo possibile. Il contatto di una cellula con un agente di RNAi a doppio filamento include il contatto di una cellula *in vitro* con l’agente di RNAi o il contatto di una cellula *in vivo* con l’agente di RNAi. Il contatto può essere realizzato direttamente o indirettamente. Pertanto, per esempio, l’agente di RNAi può essere

messo a contatto fisico con la cellula attraverso la singola realizzazione del metodo o, in alternativa, l'agente di RNAi può essere messo in una situazione che permetterà o causerà il contatto conseguente con la cellula.

Il contatto di una cellula *in vitro* può essere realizzato, per esempio, incubando la cellula con l'agente di RNAi. Il contatto di una cellula *in vivo* può essere realizzato, per esempio, iniettando l'agente di RNAi in o vicino al tessuto dove è localizzata la cellula o iniettando l'agente di RNAi in un'altra area, ad es., nel flusso sanguigno o nello spazio sottocutaneo, in modo che l'agente raggiunga di conseguenza il tessuto dove la cellula da contattare è localizzata. Per esempio, l'agente di RNAi può contenere e/o essere accoppiato a un ligando, ad es., un ligando GalNAc3 che dirige l'agente di RNAi verso un sito di interesse, ad es. il fegato. Sono possibili anche combinazioni di metodi di contatto *in vitro* e *in vivo*. In relazione ai metodi dell'invenzione, una cellula può anche essere messa a contatto *in vitro* con un agente di RNAi e quindi trapiantata in un soggetto.

I termini "paziente" o "soggetto", come usati nella presente, intendono includere un animale umano o non umano, preferibilmente un mammifero, ad es., una scimmia. Più preferibilmente, il soggetto p paziente è un essere umano.

L'espressione "malattia associata a PCSK9", come usata nella presente, intende includere qualsiasi malattia associata al gene o alla proteina PCSK9. Una tale malattia può essere causata, ad esempio, da

una produzione eccessiva di proteina PCSK9, da mutazioni del gene PCSK9, da clivaggio anomalo della proteina PCSK9, da interazioni anomale tra PCSK9 e altre proteine o altre sostanze endogene o esogene. Malattie esemplificative associate a PCSK9 includono le lipidemie, ad es., l'iperlipidemia, e altre forme di squilibrio lipidico come l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia e le condizioni patologiche associate a questi disturbi come le malattie cardiache e circolatorie.

"Quantità terapeuticamente efficace", come usata nella presente, intende includere la quantità di un agente di RNAi, che quando somministrata a un paziente per il trattamento di una malattia associata a PCSK9, è sufficiente a effettuare il trattamento della malattia (ad es. diminuendo, migliorando o mantenendo la malattia o uno o più sintomi della malattia esistenti). La "quantità terapeuticamente efficace" può variare a seconda dell'agente di RNAi, di come l'agente è somministrato, della malattia e della sua severità e di anamnesi, età, peso, storia familiare, costituzione genetica, stadio dei processi patologici mediati dall'espressione di PCSK9, tipi di trattamenti precedenti o concomitanti, se presenti, e di altre caratteristiche individuali del paziente da trattare.

"Quantità profilatticamente efficace", come usata nella presente, intende includere la quantità di un agente di RNAi che, quando somministrata a un soggetto che non è ancora affetto da o che non presenta i sintomi di una malattia associata a PCSK9, ma che può essere predisposto alla malattia, è sufficiente per prevenire o migliorare

la malattia o uno o più sintomi della malattia. Il miglioramento della malattia include il rallentamento del decorso della malattia o la riduzione della severità di malattia a sviluppo successivo. La “quantità profilatticamente efficace” può variare a seconda dell’agente di RNAi, di come l’agente è somministrato, del grado di rischio di malattia, di anamnesi, età, peso, storia familiare, costituzione genetica, tipi di trattamenti precedenti o concomitanti, se presenti, e di altre caratteristiche individuali del paziente da trattare.

Una “quantità terapeuticamente efficace” o “quantità profilatticamente efficace” include anche una quantità di un agente di RNAi che produce un certo effetto locale o sistemico desiderato a un rapporto rischio/beneficio ragionevole applicabile a qualsiasi trattamento. Gli agenti di RNAi impiegati nei metodi della presente invenzione possono essere somministrati in una quantità sufficiente per produrre un rapporto rischio/beneficio ragionevole applicabile a tale trattamento.

Il termine “campione”, come usato nella presente, include una raccolta di fluidi, cellule o tessuti simili isolati da un soggetto, nonché fluidi, cellule o tessuti presenti all’interno di un soggetto. Fluidi biologici esemplari includono sangue, siero e fluidi sierosi, plasma, liquido cerebrospinale, fluidi oculari, linfa, urina, saliva e simili. Campioni di tessuti possono includere campioni da tessuti, organi o regioni localizzate. Per esempio i campioni possono essere derivati da organi, parti di organi, o fluidi o cellule particolari all’interno di questi organi. In

determinate forme di realizzazione, i campioni possono essere derivati dal fegato (ad es., fegato intero o alcuni segmenti di fegato o determinati tipi di cellule del fegato, come per esempio epatociti). In forme di realizzazione preferite, un “campione derivato da un soggetto” si riferisce a sangue o plasma prelevato dal soggetto. In ulteriori forme di realizzazione, un “campione derivato da un soggetto” si riferisce a tessuto epatico (o subcomponente dello stesso) derivato dal soggetto.

II. iRNA

Nella presente sono descritti agenti di RNAi a doppio filamento migliorati che inibiscono l’espressione di un gene PCSK9 in una cellula, come una cellula in un soggetto, ad es., un mammifero, come un essere umano avente un disturbo lipidico, ad es., ipercolesterolemia e usi di tali agenti di RNAi a doppio filamento.

Gli agenti di RNAi a doppio filamento della divulgazione includono agenti con modificazioni chimiche come divulgate, ad esempio, nella domanda US provvisoria n. 61/561,710, depositata il 18 novembre 2011, i cui contenuti interi sono incorporati nella presente per riferimento.

Come mostrato nella presente e nella domanda provvisoria n. 61/561,710, si può ottenere un risultato superiore introducendo uno o più motivi di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi in un filamento senso e/o filamento antisenso di un agente di RNAi, in particolare presso o nelle vicinanze del sito di clivaggio. In alcune implementazioni, il filamento senso e il filamento antisenso dell’agente

di RNAi possono essere altrimenti completamente modificati. L'introduzione di questi motivi interrompe il profilo della modificazione, se presente, del filamento senso e/o antisenso. L'agente di RNAi può essere facoltativamente coniugato a un ligando di derivati di GalNAc, per esempio sul filamento senso. Gli agenti di RNAi risultanti presentano attività di silenziamento genico superiore.

Più nello specifico, è stato sorprendentemente scoperto che quando il filamento senso e il filamento antisenso dell'agente di RNA a doppio filamento sono completamente modificati per avere uno o più motivi di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi presso o nelle vicinanze del sito di clivaggio di almeno un filamento di un agente di RNAi, l'attività di silenziamento genico dell'agente di RNAi era potenziata in modo superiore.

Di conseguenza, la divulgazione fornisce agenti di RNAi a doppio filamento capaci di inibire l'espressione di un gene bersaglio (cioè un gene della proproteina convertasi subtilisina/kexina 9 (PCSK9)) *in vivo*. L'agente di RNAi comprende un filamento senso e un filamento antisenso. Ciascun filamento dell'agente di RNAi può variare da 12-30 nucleotidi di lunghezza. Per esempio, ciascun filamento può essere tra 14-30 nucleotidi di lunghezza, 17-30 nucleotidi di lunghezza, 25-30 nucleotidi di lunghezza, 27-30 nucleotidi di lunghezza, 17-23 nucleotidi di lunghezza, 17-21 nucleotidi di lunghezza, 17-19 nucleotidi di lunghezza, 19-25 nucleotidi di lunghezza, 19-23 nucleotidi di lunghezza,

19-21 nucleotidi di lunghezza, 21-25 nucleotidi di lunghezza, o 21-23 nucleotidi di lunghezza.

Il filamento senso e il filamento antisenso formano tipicamente un RNA a doppio filamento con struttura a doppio filamento (“dsRNA”) detto anche nella presente “agente di RNAi”. La regione a doppio filamento di un agente di RNAi può essere di 12-30 paia di nucleotidi di lunghezza. Per esempio, la regione a doppio filamento può essere tra 14-30 paia di nucleotidi di lunghezza, 17-30 paia di nucleotidi di lunghezza, 27-30 paia di nucleotidi di lunghezza, 17 - 23 paia di nucleotidi di lunghezza, 17-21 paia di nucleotidi di lunghezza, 17-19 paia di nucleotidi di lunghezza, 19-25 paia di nucleotidi di lunghezza, 19-23 paia di nucleotidi di lunghezza, 19- 21 paia di nucleotidi di lunghezza, 21-25 paia di nucleotidi di lunghezza, o 21-23 paia di nucleotidi di lunghezza. In un altro esempio, la regione a doppio filamento è selezionata tra 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, e 27 nucleotidi di lunghezza.

In una implementazione, l’agente di RNAi può contenere una o più regioni sporgenti e/o gruppi cappuccio all’estremità 3’, all’estremità 5’, o a entrambe le estremità di uno o entrambi i filamenti. La sporgenza può essere di 1-6 nucleotidi di lunghezza, per esempio 2-6 nucleotidi di lunghezza, 1-5 nucleotidi di lunghezza, 2-5 nucleotidi di lunghezza, 1-4 nucleotidi di lunghezza, 2-4 nucleotidi di lunghezza, 1-3 nucleotidi di lunghezza, 2-3 nucleotidi di lunghezza, o 1-2 nucleotidi di lunghezza. Le sporgenze possono essere la conseguenza del fatto che un filamento è

più lungo dell'altro, o la conseguenza del fatto che due filamenti della stessa lunghezza sono stati sfalsati. La sporgenza può formarsi da un appaiamento errato con l'mRNA bersaglio o può essere complementare alle sequenze geniche che sono bersagliate o può essere un'altra sequenza. Il primo e il secondo filamento possono essere altresì uniti, ad es., mediante basi aggiuntive per formare una forcina, o mediante altri linker non costituiti da basi.

In una implementazione, i nucleotidi nella regione sporgente dell'agente di RNAi possono essere ciascuno indipendentemente un nucleotide modificato o non modificato incluso, ma non limitato a, modificato sullo zucchero al 2', come 2-F, 2'-Ometile, timidina (T), 2'-O-metossietil-5-metiluridina (Teo), 2'-O-metossietiladenosina (Aeo), 2'-O-metossietil-5-metilcitidina (m5Ceo), e loro combinazioni. Per esempio TT può essere una sequenza di sporgenza per una delle due estremità su uno dei due filamenti. La sporgenza può formarsi da un appaiamento errato con l'mRNA bersaglio o può essere complementare alle sequenze geniche che sono bersagliate o può essere un'altra sequenza.

Le sporgenze al 5' o al 3' sul filamento senso, filamento antisenso o su entrambi i filamenti dell'agente di RNAi possono essere fosforilate. In alcune implementazioni, la/e regione/i sporgente/i contiene/contengono due nucleotidi aventi un fosforotioato tra i due nucleotidi, in cui i due nucleotidi possono essere uguali o diversi. In una implementazione, la sporgenza è presente all'estremità 3' del filamento

senso, filamento antisenso o su entrambi i filamenti. In una forma di realizzazione, questa sporgenza al 3’ è presente sul filamento antisenso. In una implementazione, questa sporgenza al 3’ è presente sul filamento senso.

L’agente di RNAi può contenere solamente una singola sporgenza, che può rafforzare l’attività di interferenza dell’RNAi, senza influenzare la sua stabilità complessiva. Per esempio, la sporgenza a singolo filamento può essere localizzata sull’estremità terminale 3’ del filamento senso o, in alternativa, sull’estremità terminale 3’ del filamento antisenso. L’RNAi può avere anche una estremità piatta, posizionata sull’estremità 5’ del filamento antisenso (o sull'estremità 3’ del filamento senso). In generale, il filamento antisenso dell’RNAi ha una sporgenza nucleotidica all’estremità 3’ e l’estremità 5’ è piatta. Senza voler essere legati a teorie, l’estremità piatta asimmetrica all’estremità 5’ del filamento antisenso e la sporgenza all’estremità 3’ del filamento antisenso favoriscono il caricamento del filamento guida nel processo RISC.

In una implementazione, l’agente di RNAi è unoligonucleotide con estremità piatta di 19 nucleotidi di lunghezza, in cui il filamento senso contiene almeno un motivo di tre 2’-F modificazioni su tre nucleotidi consecutivi nelle posizioni 7, 8, 9 dall’estremità 5’. Il filamento antisenso contiene almeno un motivo di tre 2'-O-metile modificazioni su tre nucleotidi consecutivi nelle posizioni 11, 12, 13 dall’estremità 5’.

In un’altra implementazione, l’agente di RNAi è unoligonucleotide con estremità piatta di 20 nucleotidi di lunghezza, in cui il filamento senso contiene almeno un motivo di tre 2’-F modificazioni su tre nucleotidi consecutivi nelle posizioni 8, 9, 10 dall’estremità 5’. Il filamento antisenso contiene almeno un motivo di tre 2'-O-metile modificazioni su tre nucleotidi consecutivi nelle posizioni 11, 12, 13 dall’estremità 5’.

In ancora un’altra implementazione, l’agente di RNAi è unoligonucleotide con estremità piatta di 21 nucleotidi di lunghezza, in cui il filamento senso contiene almeno un motivo di tre 2’-F modificazioni su tre nucleotidi consecutivi nelle posizioni 9, 10, 11 dall’estremità 5’. Il filamento antisenso contiene almeno un motivo di tre 2'-O-metile modificazioni su tre nucleotidi consecutivi nelle posizioni 11, 12, 13 dall’estremità 5’.

In una implementazione, l’agente di RNAi comprende un filamento senso da 21 nucleotidi e un filamento antisenso da 23 nucleotidi, in cui il filamento senso contiene almeno un motivo di tra modificazioni 2'-F su tre nucleotidi consecutivi nelle posizioni 9, 10, 11 dall’estremità 5’; il filamento antisenso contiene almeno un motivo di tre modificazioni 2'-O-metile modificazioni su tre nucleotidi consecutivi nelle posizioni 11,12, 13 dall’estremità 5’, in cui una estremità dell’agente di RNAi è piatta, mentre l'altra estremità comprende una sporgenza di 2 nucleotidi. Preferibilmente la sporgenza di 2 nucleotidi è all'estremità 3’ del filamento antisenso. Quando la sporgenza di 2 nucleotidi è

all’estremità 3’ del filamento antisenso, possono esserci due collegamenti internucleotidici fosforotioato tra i tre nucleotidi terminali, in cui due dei tre nucleotidi sono nucleotidi sporgenti, e il terzo nucleotidi è un nucleotide appaiato a fianco del nucleotide sporgente. In una implementazione, l’agente di RNAi ha inoltre due collegamenti internucleotidici fosforotioato tra i tre nucleotidi terminali sia all’estremità 5’ del filamento senso sia all’estremità 5 del filamento antisenso. In una implementazione, ogni nucleotide nel filamento senso e nel filamento antisenso dell’agente di RNAi, inclusi i nucleotidi che fanno parte dei motivi, sono nucleotidi modificati. In una implementazione, ciascun residuo è indipendentemente modificato con un 2'-O-metile o 3'-fluoro, ad es., in un motivo alternante. Facoltativamente, l’agente di RNAi comprende inoltre un ligando (preferibilmente $GalNAc_3$).

In una implementazione, l’agente di RNAi comprende filamenti senso e antisenso, in cui l’agente di RNAi comprende un primo filamento avente una lunghezza che è almeno di 25 e al massimo di 29 nucleotidi e un secondo filamento che ha una lunghezza che è al massimo di 30 nucleotidi con almeno un motivo di tre 2’-O-metile modificazioni su tre nucleotidi consecutivi nella posizione 11, 12, 13 dall'estremità 5’; in cui l’estremità 3’ del primo filamento e l'estremità 5’ del secondo filamento formano una estremità piatta e il secondo filamento è più lungo di 1-4 nucleotidi alla sua estremità 3’ rispetto al primo filamento, in cui la regione a doppio filamento che è almeno di 25 nucleotidi di lunghezza, e il secondo filamento è sufficientemente

complementare a un mRNA bersaglio lungo almeno 19 ribonucleotidi della lunghezza del secondo filamento per ridurre l'espressione di un gene bersaglio quando l'agente di RNAi è introdotto in una cellula di mammifero, e in cui il clivaggio da parte di dicer dell'agente di RNAi produce preferenzialmente un siRNA comprendente l'estremità 3' del secondo filamento, riducendo in tal modo l'espressione del gene bersaglio nel mammifero. Facoltativamente, l'agente di RNAi comprende inoltre un ligando.

In una implementazione, il filamento senso dell'agente di RNAi contiene almeno un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi, in cui uno dei motivi è presente presso il sito di clivaggio nel filamento senso.

In una implementazione, il filamento antisenso dell'agente di RNAi può contenere anche almeno un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi, in cui uno dei motivi è presente presso o nelle vicinanze del sito di clivaggio nel filamento antisenso.

Per un agente di RNAi avente una regione a doppio filamento di 17-23 nucleotidi di lunghezza, il sito di clivaggio sul filamento antisenso è tipicamente attorno alle posizioni 10, 11 e 12 dall'estremità 5'. Pertanto i motivi di tre modificazioni identiche possono essere presenti presso le posizioni 9, 10, 11; posizioni 10, 11, 12; posizioni 11, 12, 13; posizioni 12, 13, 14; o posizioni 13, 14, 15 del filamento antisenso, iniziando a contare dal 1^{o} nucleotide dall'estremità 5' del filamento antisenso, o iniziando a contare dal 1^{o} nucleotide appaiato all'interno

della regione a doppio filamento dall'estremità 5' del filamento antisenso. Il sito di clivaggio nel filamento antisenso può anche cambiare a seconda della lunghezza della regione a doppio filamento dell'RNA dall'estremità 5'.

Il filamento senso dell'agente di RNAi può contenere almeno un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi presso il sito di clivaggio del filamento; e il filamento antisenso può avere almeno un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi presso o nelle vicinanze del sito di clivaggio del filamento. Quando il filamento senso e il filamento antisenso formano un doppio filamento di dsRNA, il filamento senso e il filamento antisenso possono essere allineati in modo che un motivo dei tre nucleotidi sul filamento senso e un motivo dei tre nucleotidi sul filamento antisenso abbiano almeno una sovrapposizione nucleotidica, cioè almeno uno dei tre nucleotidi del motivo nel filamento senso forma un appaiamento di basi con almeno uno dei tre nucleotidi del motivo nel filamento antisenso. In alternativa, possono sovrapporsi almeno due nucleotidi, o tutti i tre nucleotidi possono sovrapporsi.

In una implementazione, il filamento senso dell'agente di RNAi può contenere più di un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi. Il primo motivo può essere presente presso o nelle vicinanze del sito di clivaggio sul filamento e gli altri motivi possono essere una modificazione di ala. Il termine "modificazione di ala" si riferisce nella presente a un motivo che è presente su un'altra

porzione del filamento che è separata dal motivo presso o nelle vicinanze del sito di clivaggio dello stesso filamento. La modificazione di ala è adiacente al primo motivo o è separata da almeno uno o più nucleotidi. Quando i motivi sono nelle immediate vicinanze l'uno dell'altro, allora le chimiche dei motivi sono distinte le une dalle altre e quando i motivi sono separati da uno o più nucleotidi, allora le chimiche possono essere uguali o diverse. Possono essere presenti due o più modificazioni di ala. Per esempio quando sono presenti due modificazioni di ala, ciascuna modificazione di ala può essere presente su una estremità relativa al primo motivo che è presso o nelle vicinanze del sito di clivaggio, o su uno dei due lati del motivo principale.

Come il filamento senso, il filamento antisenso dell'agente di RNAi può contenere anche più di un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi, con almeno uno dei motivi che è presente presso o nelle vicinanze del sito di clivaggio del filamento. Questo filamento antisenso può contenere anche una o più modificazioni di ala in un allineamento simile alle modificazioni di ala che possono essere presenti sul filamento senso.

In una implementazione, la modificazione di ala sul filamento senso o sul filamento antisenso dell'agente di RNAi non include tipicamente i primi uno o due nucleotidi terminali all'estremità 3', all'estremità 5' o a entrambe le estremità del filamento.

In un'altra implementazione, la modificazione di ala sul filamento senso o sul filamento antisenso dell'agente di RNAi non

include tipicamente i primi uno o due nucleotidi appaiati all'interno della regione a doppio filamento all'estremità 3', all'estremità 5' o a entrambe le estremità del filamento.

Quando il filamento senso e il filamento antisenso dell'agente di RNA contengono ciascuno almeno una modificazione di ala, le modificazioni di ala possono ricadere sulla stessa estremità della regione a doppio filamento, e avere una sovrapposizione di uno, due o tre nucleotidi.

Quando il filamento senso e il filamento antisenso dell'agente di RNA contengono ciascuno almeno due modificazioni di ala, il filamento senso e il filamento antisenso possono essere allineati in modo che le due modificazioni, ciascuna da un filamento, ricadano su una estremità della regione a doppio filamento, avendo una sovrapposizione di uno, due o tre nucleotidi; due modificazioni ciascuna da un filamento ricadano sull'altra estremità della regione a doppio filamento, avendo una sovrapposizione di uno, due o tre nucleotidi; due modificazioni un filamento ricadano su ciascun lato del motivo principale, avendo una sovrapposizione di uno, due o tre nucleotidi nella regione a doppio filamento.

In una implementazione, ogni nucleotide nel filamento senso e nel filamento antisenso dell'agente di RNAi, inclusi i nucleotidi che fanno parte dei motivi, può essere modificato. Ciascun nucleotide può essere modificato con la stessa o con una diversa modificazione che può includere una o più alterazioni di uno o entrambi dei ossigeni

fosfato non di collegamento e/o uno o più degli ossigeni fosfato di collegamento; alterazione di un costituente dello zucchero ribosio, ad es., del 2' idrossile sullo zucchero ribosio; sostituzione in massa del gruppo funzionale fosfato con linker "defosfo"; modificazione o sostituzione di una base presente in natura; e sostituzione o modificazione della catena dorsale di ribosio-fosfato.

Essendo gli acidi nucleici polimeri di subunità, molte delle modificazioni avvengono in una posizione che è ripetuta all'interno di un acido nucleico, ad es. una modificazione di una base o di un gruppo fosfato o di un O non di collegamento di un gruppo fosfato. In alcuni casi la modificazione avverrà su tutte le posizioni in oggetto nell'acido nucleico, ma in molti casi non sarà così. A titolo esemplificativo, una modificazione può avvenire solamente nella posizione terminale al 3' o al 5', può avvenire solo in una regione terminale, ad es., su una posizione su un nucleotide terminale o negli ultimi 2, 3, 4, 5 o 10 nucleotidi di un filamento. Una modificazione può avvenire in una regione a doppio filamento, una regione a singolo filamento o entrambe. Una modificazione può avvenire in una regione a doppio filamento di un RNA o può avvenire solamente in una regione a singolo filamento di un RNA. Per esempio, una modificazione fosforotioato su una posizione di O non di collegamento può avvenire solamente su uno o entrambi i terminali, può avvenire solamente in una regione terminale, ad es., in una posizione su un nucleotide terminale o negli ultimi 2, 3, 4, 5, o 10 nucleotidi di un filamento, o può avvenire in regioni a doppio e singolo

filamento, in particolare ai terminali. L’estremità 5’ o le estremità possono essere fosforilate.

Può essere possibile, ad es., per potenziare la stabilità, includere basi particolari nelle sporgenze, o includere nucleotidi modificati o surrogati di nucleotidi, in sporgenze a singolo filamento, ad es., in una sporgenza al 5’ o al 3’, o in entrambe. Per esempio, può essere desiderabile includere nucleotidi purinici nelle sporgenze. In alcune implementazioni tutte o alcune delle basi in una sporgenza al 3’ o al 5’ possono essere modificate, ad es., con una modificazione descritta nella presente. Le modificazioni possono includere, ad es., l’uso di modificazioni nella posizione 2’ dello zucchero ribosio con modificazioni che sono note nell’arte, ad es., l’uso di deossiribonucleotidi, 2'-deossi-2'-fluoro (2'-F) o 2'-O-metile modificati al posto del ribozucchero della base nucleotidica, e modificazioni nel gruppo fosfato, ad es., modificazioni fosforotioato. Non è necessario che le sporgenze siano omologhe alla sequenza bersaglio.

In una implementazione, ciascun residuo del filamento senso e del filamento antisenso è modificato indipendentemente con LNA, HNA, CeNA, 2'-metossietile, 2'- O-metile, 2'-O-allile, 2'-C- allile, 2'-deossi, 2'-idrossile, o 2'-fluoro. I filamenti possono contenere più di una modificazione. In una implementazione, ciascun residuo del filamento senso e del filamento antisenso è modificato indipendentemente con 2'-O-metile o 2'-fluoro.

Sono presenti tipicamente almeno due modificazioni differenti sul filamento senso e sul filamento antisenso. Queste due modificazioni possono essere 2'- O-metile o 2'-fluoro modificazioni, o altre.

In una implementazione, N_a e/o N_b comprendono modificazioni di un profilo alternante. Il termine “motivo alternante” come usato nella presente si riferisce a un motivo che ha una o più modificazioni, ciascuna modificazione essendo presente su nucleotidi alternati di un filamento. Il nucleotide alternato può riferirsi a un nucleotide ogni due o a un nucleotide ogni tre, o a un profilo simile. Per esempio, se A, B e C rappresentano ciascuno un tipo di modificazione al nucleotide, il motivo alternante può essere "ABABABABABAB...," "AABBAABBAABB...," "AABAABAABAAB...," "AAABAAABAAAB...," "AAABBBAAABBB...," o "ABCABCABCABC...," ecc.

Il tipo di modificazioni contenute nel motivo alternante possono essere uguali o diverse. Per esempio, se A, B e C rappresentano ciascuno un tipo di modificazione al nucleotide, il profilo alternante, cioè le modificazioni su un nucleotide ogni due, possono essere uguali, ma ciascuno tra il filamento senso o il filamento antisenso può essere selezionato tra svariate possibilità di modificazioni con il motivo alternate, come “ABABAB...”, “ACACAC...” "BDBDBD..." o "CDCDCD...," ecc.

In una implementazione, l’agente di RNAi dell’invenzione comprende il profilo di modificazione per il motivo alternante sul filamento senso è slittato rispetto al profilo di modificazione per il motivo

alternante sul filamento antisenso. Lo slittamento può essere tale che il gruppo modificato di nucleotidi del filamento senso corrisponde a un gruppo diversamente modificato di nucleotidi del filamento antisenso e viceversa. Per esempio, il filamento senso, quando appaiato al filamento antisenso nel doppio filamento di dsRNA, il motivo alternante nel filamento senso può iniziare con “ABABAB” da 5’-3’ del filamento e il motivo alternante nel filamento antisenso può iniziare con “BABABA” da 5’-3’ del filamento all’interno della regione a doppio filamento. Come altro esempio, il motivo alternante nel filamento senso può iniziare con “AABBAABB” da 5’-3’ del filamento e il motivo alternante nel filamento antisenso può iniziare con “BBAABBAA” da 5’-3’ del filamento all’interno della regione a doppio filamento in modo che ci sia uno slittamento completo o parziale dei profili di modificazione tra il filamento senso e il filamento antisenso.

In una implementazione, l’agente di RNAi comprende il profilo del motivo alternante di 2'-O-metile modificazione e 2'-F modificazione sul filamento senso inizialmente ha uno slittamento rispetto al profilo del motivo alternante di 2'-O-metile modificazione e 2'-F modificazione sul filamento antisenso inizialmente, cioè il nucleotide 2’-O-metile modificato sul filamento senso si appaia con un nucleotide 2’-F modificato sul filamento antisenso e viceversa. La posizione 1 del filamento senso può iniziare con la 2'-F modificazione e la posizione 1 del filamento antisenso può iniziare con la 2'-O-metile modificazione.

L’introduzione di uno o più motivi di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi nel filamento senso e/o filamento antisenso interrompe il profilo di modificazione iniziale presente nel filamento senso e/o filamento antisenso. Questa interruzione del profilo di modificazione del filamento senso e/o filamento antisenso mediante introduzione di uno o più motivi di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi nel filamento senso e/o filamento antisenso potenzia sorprendentemente l’attività di silenziamento genico sul gene bersaglio.

In una implementazione, quando il motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi è introdotto in qualsiasi dei filamenti, la modificazione del nucleotide a fianco al motivo è una modificazione differente rispetto alla modificazione del motivo. Per esempio, la porzione della sequenza contenente il motivo è "...N_aYYYN_b...," dove "Y” rappresenta la modificazione del motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi, e “N_a" e "N_b” rappresentano una modificazione sul nucleotide a fianco al motivo “YYY” che è diverso dalla modificazione di Y, e dove N_a e N_b possono essere modificazioni uguali o diverse. In alternativa, N_a e/o N_b possono essere presenti o assenti quando è presente una modificazione di ala.

L’agente di RNAi può comprendere inoltre almeno un collegamento internucleotidico fosforotioato o metilfosfonato. Il collegamento internucleotidico fosforotioato o metilfosfonato può essere presente su qualsiasi nucleotide del filamento senso o del filamento

antisenso o su entrambi i filamenti in qualsiasi posizione del filamento. Per esempio, la modificazione del collegamento internucleotidico può avvenire su ogni nucleotide del filamento senso e/o del filamento antisenso; ciascuna modificazione del collegamento internucleotidico può avvenire in un profilo alternante sul filamento senso e/o filamento antisenso; o il filamento senso o filamento antisenso possono contenere entrambi modificazioni di collegamenti internucleotidici in un profilo alternante. Il profilo alternante della modificazione del collegamento internucleotidico sul filamento senso può essere uguale o diverso dal filamento antisenso, e il profilo alternante della modificazione del collegamento internucleotidico sul filamento senso può avere uno slittamento rispetto al profilo alternante della modificazione del collegamento internucleotidico sul filamento antisenso.

In una implementazione, l'RNAi comprende una modificazione del collegamento internucleotidico fosforotioato o metilfosfonato nella regione della sporgenza. Per esempio, la regione della sporgenza può contenere due nucleotidi aventi collegamento internucleotidico fosforotioato o metilfosfonato tra i due nucleotidi. Le modificazioni dei collegamenti internucleotidici possono essere realizzate anche per collegare i nucleotidi della sporgenza con i nucleotidi appaiati terminali all'interno della regione a doppio filamento. Per esempio, almeno 2, 3, 4 o tutti i nucleotidi della sporgenza possono essere collegati attraverso collegamento internucleotidico fosforotioato o metilfosfonato, e

facoltativamente, possono esserci collegamenti internucleotidici fosforotioato o metilfosfonato aggiuntivi che collegano il nucleotide della sporgenza a un nucleotide appaiato che è a fianco del nucleotide della sporgenza. Per esempio, possono esserci due collegamenti internucleotidici fosforotioato tra i tre nucleotidi terminali, in cui due dei tre nucleotidi sono nucleotidi sporgenti, e il terzo è un nucleotide appaiato a fianco del nucleotide sporgente. Questi tre nucleotidi terminali possono essere all'estremità 3' del filamento antisenso, all'estremità 3' del filamento senso, all'estremità 5' del filamento antisenso e/o all'estremità 5' del filamento senso.

In una implementazione, la sporgenza di 2 nucleotidi è all'estremità 3' del filamento antisenso, e vi sono due collegamenti internucleotidici fosforotioato tra i tre nucleotidi terminali, in cui due dei tre nucleotidi sono nucleotidi sporgenti, e il terzo nucleotidi è un nucleotide appaiato vicino al nucleotide sporgente. Facoltativamente, l'agente di RNAi può avere inoltre due collegamenti internucleotidici fosforotioato tra i tre nucleotidi terminali sia all'estremità 5' del filamento senso sia all'estremità 5 del filamento antisenso.

In una implementazione, l'agente di RNAi comprende appaiamento/i errato/o con il bersaglio, all'interno del doppio filamento, o loro combinazioni. L'appaiamento errato può essere presente nella regione della sporgenza o nella regione a doppio filamento. L'appaiamento delle basi può essere classificato in base alla loro propensione a promuovere la dissociazione o fusione (ad es., in base

all’energia libera di associazione o dissociazione di un particolare appaiamento, l'approccio più semplice è di esaminare le coppie in base a una singola coppia, sebbene si possa usare anche l’analisi del vicino successivo o analisi simile). In termini di promozione della dissociazione: A:U è preferito rispetto a G:C; G:U è preferito rispetto a G:C; e I:C è preferito rispetto a G:C (I=inosina). Gli appaiamenti errati, ad es., non canonici o diversi dagli appaiamenti canonici (come descritti qui altrove) sono preferiti rispetto agli appaiamenti canonici (A:T, A:U, G:C); e gli appaiamenti che includono una base universale sono preferiti rispetto agli appaiamenti canonici.

In una implementazione, l'agente di RNAi comprende almeno uno dei primi 1, 2, 3, 4, o 5 appaiamenti di basi all’interno delle regioni a doppio filamento dall’estremità 5’ del filamento antisenso selezionato indipendentemente dal gruppo di: A:U, G:U, I:C, e appaiamenti errati, ad es., appaiamenti non canonici o diversi rispetto ai canonici o appaiamenti che includono una base universale, per promuovere la dissociazione del filamento antisenso all'estremità 5’ del doppio filamento.

In una implementazione, il nucleotide alla posizione 1 all’interno della regione a doppio filamento dall'estremità 5’ nel filamento antisenso è selezionato dal gruppo che consiste in A, dA, dU, U, e dT. In alternativa, almeno uno tra i primi 1, 2 o 3 appaiamenti di basi all’interno della regione a doppio filamento dall’estremità 5’ del filamento antisenso è un appaiamento di basi AU. Per esempio, il primo

appaiamento di basi all'interno della regione a doppio filamento dall'estremità 5' del filamento antisenso è un appaiamento di basi AU.

In una forma di realizzazione, la sequenza di filamento senso può essere rappresentata dalla formula (I):

5' n_p-N_a-(X X X)$_i$-N_b-Y Y Y-N_b-(Z Z Z)$_j$-N_a-n_q 3' (I)

in cui:

i e j sono ognuno indipendentemente 0 o 1;

p e q sono ognuno indipendentemente 0-6;

ciascun N_a rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-25 nucleotidi modificati, ciascuna sequenza comprendente almeno due nucleotidi modificati differentemente;

ciascun N_b rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10 nucleotidi modificati;

ciascun np e n_q rappresenta indipendentemente un nucleotide sporgente;

in cui Nb e Y non hanno la stessa modificazione; e

XXX, YYY, ZZZ rappresentano ciascuno indipendentemente un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi. Preferibilmente YYY è tutto nucleotidi 2'-F modificati.

In una implementazione, N_a e/o N_b comprendono modificazioni di profilo alternante.

In una implementazione, il motivo YYY si verifica su o vicino al sito di clivaggio del filamento senso. Per esempio, quando l'agente di

RNAi ha una regione a doppio filamento di 17-23 nucleotidi di lunghezza, il motivo YYY può verificarsi su o vicino al sito di clivaggio (ad es., può verificarsi nelle posizioni 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11,12 o 11, 12, 13) del filamento senso, iniziando a contare dal 1° nucleotide, dall'estremità 5'; o facoltativamente, iniziando a contare dal 1° nucleotide appaiato nella regione di doppio filamento, dall'estremità 5'.

In una implementazione, i è 1 e j è 0, o i è 0 e j è 1, o entrambi i e j sono 1. Il filamento senso può quindi essere rappresentato dalle formule seguenti:

5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Ib);

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3' (Ic);

o

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Id).

Quando il filamento senso è rappresentato dalla formula (Ib), N_b rappresenta una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleotidi modificati. Ciascun N_a può rappresentare indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 2-20, 2-15 o 2-10 nucleotidi modificati.

Quando il filamento senso è rappresentato come la formula (Ic), N_b rappresenta una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o O nucleotidi modificati. Ciascun N_a può rappresentare indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 2-20, 2-15 o 2-10 nucleotidi modificati.

Quando il filamento senso è rappresentato come la formula (Id), ciascun N_b rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleotidi modificati. Preferibilmente, N_b è 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Ciascun N_a può rappresentare indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 2-20, 2-15, o 2-10 nucleotidi modificati.

Ciascuno di X, Y e Z può essere identico o diverso l'uno dall'altro.

In altre implementazioni, i è 0 e j è 0, e il filamento senso può essere rappresentato dalla formula:

5' n_p-N_a-YYY-N_a-n_q 3' (Ia).

Quando il filamento senso è rappresentato dalla formula (Ia), ciascun N_a può rappresentare indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 2-20, 2-15, o 2-10 nucleotidi modificati.

In una implementazione, la sequenza di filamento antisenso dell'RNAi può essere rappresentata dalla formula (II):

5' $n_{q'}$-N_a'-(Z'Z'Z')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(X'X'X')$_l$-N'$_a$-n_p' 3' (II)

in cui:

k e l sono ognuno indipendentemente 0 o 1;

p' e q' sono ognuno indipendentemente 0-6;

ciascun N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-25 nucleotidi modificati, ciascuna sequenza comprendente almeno due nucleotidi modificati differentemente;

ciascun N_b’ rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10 nucleotidi modificati;

ciascun n_p’ e n_q’ rappresenta indipendentemente un nucleotide sporgente;

in cui N_b’ e Y’ non hanno la stessa modificazione;

e

X'X'X', Y'Y'Y', e Z'Z'Z' rappresentano ciascuno indipendentemente un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi.

In una implementazione, N_a’ e/o N_b’ comprendono modificazioni di profilo alternante.

Il motivo Y’Y’Y’ si verifica su o vicino al sito di clivaggio del filamento antisenso. Per esempio, quando l’agente di RNAi ha una regione a doppio filamento di 17-23 nucleotidi di lunghezza, il motivo Y’Y’Y’ può verificarsi nelle posizioni 9, 10, 11;10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14 ; o 13, 14, 15 del filamento senso, iniziando a contare dal 1° nucleotide, dall’estremità 5'; o facoltativamente, iniziando a contare dal 1° nucleotide appaiato nella regione di doppio filamento, dall'estremità 5'. Preferibilmente, il motivo Y'Y'Y’ si verifica nelle posizioni 11, 12, 13.

In una implementazione, il motivo Y'Y'Y’ è tutto nucleotidi 2’-OMe.

In una implementazione, k è 1 e l è 0, o k è 0 e l è 1, o entrambi k e l sono 1.

Il filamento antisenso può quindi essere rappresentato dalle formule seguenti:

5' $n_{q'}$-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-$n_{p'}$ 3' (IIb);

5' $n_{q'}$-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-$n_{p'}$ 3' (IIc);

o

5' $n_{q'}$-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-N_a'-$n_{p'}$ 3' (IId).

Quando il filamento antisenso è rappresentato dalla formula (IIb), N_b rappresenta una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleotidi modificati. Ciascun N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 2-20, 2-15 o 2-10 nucleotidi modificati.

Quando il filamento antisenso è rappresentato come la formula (IIc), N_b' rappresenta una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleotidi modificati. Ciascun N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 2-20, 2-15 o 2-10 nucleotidi modificati.

Quando il filamento antisenso è rappresentato come la formula (IId), ciascun N_b' rappresenta una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleotidi modificati. Ciascun N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 2-20, 2-15 o 2-10 nucleotidi modificati. Preferibilmente, N_b è 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

In altre implementazioni, k è 0 e 1 è 0 e il filamento antisenso può essere rappresentato dalla formula:

5' $n_{p'}$-$N_{a'}$-Y'Y'Y'-$N_{a'}$-$n_{q'}$ 3' (Ia).

Quando il filamento antisenso è rappresentato come la formula (IIa), ciascun N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 2-20, 2-15, o 2-10 nucleotidi modificati.

Ciascuno di X', Y' e Z' possono essere uguali o diversi l'uno dall'altro.

Ciascun nucleotide del filamento senso e del filamento antisenso può essere modificato indipendentemente con LNA, HNA, CeNA, 2'-metossietile, 2'- O-metile, 2'-O-allile, 2'-C- allile, 2'-idrossile, o 2'-fluoro. Ad esempio, ciascun nucleotide del filamento senso e del filamento antisenso è modificato indipendentemente con 2'- O-metile o 2'-fluoro. Ciascuno di X, Y, Z, X', Y' e Z', in particolare, può rappresentare una modificazione 2'-O-metile o una modificazione 2'-fluoro.

In una implementazione, il filamento senso dell'agente di RNAi può contenere il motivo YYY nelle posizioni 9, 10 e 11 del filamento quando la regione a doppio filamento è di 21 nt, iniziando a contare dal 1° nucleotide dall'estremità 5', o facoltativamente, iniziando a contare dal 1° nucleotide appaiato all'interno della regione a doppio filamento, dall'estremità 5'; e Y rappresenta la modificazione 2'-F. Il filamento senso può in aggiunta contenere il motivo XXX o i motivi ZZZ come modificazioni di ala all'estremità opposta della regione a doppio filamento; e XXX e ZZZ rappresentano ciascuno indipendentemente una modificazione 2'-OMe o una modificazione 2'-F.

In una implementazione, il filamento antisenso può contenere il motivo Y'Y'Y' nelle posizioni 11, 12, 13 del filamento, iniziando a contare dal 1° nucleotide dall'estremità 5', o facoltativamente, iniziando a contare dal 1° nucleotide appaiato all'interno della regione a doppio filamento, dall'estremità 5'; e Y rappresenta la modificazione 2'-O-metile. Il filamento antisenso può in aggiunta contenere il motivo X'X'X' o i motivi Z'Z'Z' come modificazioni di ala all'estremità opposta della regione a doppio filamento; e X'X'X' e Z'Z'Z' rappresentano ciascuno indipendentemente una modificazione 2'-OMe o una modificazione 2'-F.

Il filamento senso rappresentato da una qualsiasi delle formule sopra (Ia), (Ib), (Ic), e (Id) forma un doppio filamento con un filamento antisenso essendo rappresentato da una qualsiasi delle formule (IIa), (IIb), (IIc), e (IId), rispettivamente.

Di conseguenza, gli agenti di RNAi per l'uso nei metodi descritti possono comprendere un filamento senso e un filamento antisenso, ciascun filamento avendo da 14 a 30 nucleotidi, il doppio filamento di RNAi rappresentato dalla formula (III):

senso: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}\ Y\ Y\ Y\ \text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

antisenso: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$

(III)

in cui:

i, j, k, e l sono ognuno indipendentemente 0 o 1;

p, p', q, e q' sono ognuno indipendentemente 0-6;

ciascun N_a e N_a’ rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-25 nucleotidi modificati, ciascuna sequenza comprendente almeno due nucleotidi modificati differentemente;

ciascun N_b e N_b' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10 nucleotidi modificati;

in cui

ciascun n_p’, n_p, n_q’, e n_q, ciascuno dei quali può essere presente o meno, rappresenta indipendentemente un nucleotide sporgente; e

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', e Z'Z'Z' rappresentano ciascuno indipendentemente un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi.

In una forma di realizzazione, i è 0 e j è 0; o i è 1 e j è 0; o i è 0 e j è 1; o entrambi i e j sono 0; o entrambi i e j sono 1. In un'altra forma di realizzazione, k è 0 e l è 0; o k è 1 e l è 0; k è 0 e l è 1; o entrambi k e l sono 0; o entrambi k e 1 sono 1.

Combinazioni esemplificative del filamento senso e del filamento antisenso formanti un doppio filamento di RNAi Includono le formule seguenti:

$$5'\ n_p - N_a - Y\ Y\ Y - N_a - n_q\ 3'$$
$$3'\ n_p' - N_a' - Y'Y'Y' - N_a' n_q'\ 5'$$

(IIIa)

$$5'\ n_p - N_a - Y\ Y\ Y - N_b - Z\ Z\ Z - N_a - n_q\ 3'$$
$$3'\ n_p' - N_a' - Y'Y'Y' - N_b' - Z'Z'Z' - N_a' n_q'\ 5'$$

(IIIb)

$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}\ X\ X\ X\ \text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\ \text{-}\ N_a\text{-}n_q\ 3'$

$3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}X'X'X'\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$

(IIIc)

$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}X\ X\ X\ \text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\ \text{-}N_b\text{-}\ Z\ Z\ Z\ \text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

$3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}X'X'X'\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}Z'Z'Z'\text{-}N_a\text{-}n_q'\ 5'$

(IIId)

Quando l'agente di RNAi è rappresentato dalla formula (IIIa), ciascun N_a rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 2-20, 2-15, o 2-10 nucleotidi modificati.

Quando l'agente di RNAi è rappresentato dalla formula (IIIb), ciascun N_b rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 1-10, 1-7, 1-5 o 1-4 nucleotidi modificati. Ciascun N_a rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 2-20, 2-15 o 2-10 nucleotidi modificati.

Quando l'agente di RNAi è rappresentato come la formula (IIIc), ciascun N_b, N_b' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleotidi modificati. Ciascun N_a rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 2-20, 2-15 o 2-10 nucleotidi modificati.

Quando l'agente di RNAi è rappresentato come la formula (IIId), ciascun N_b, N_b' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 o 0 nucleotidi modificati. Ciascun N_a, N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 2-20, 2-15 o 2-10

nucleotidi modificati. Ciascuno di N_a, N_a', N_b e N_b' comprende indipendentemente modificazioni di profilo alternante.

Ciascuno di X, Y e Z nelle formule (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), e (IIId) può essere identico o diverso l'uno dall'altro.

Quando l'agente di RNAi è rappresentato dalla formula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), e (IIId), almeno uno dei nucleotidi Y può formare un appaiamento di basi con uno dei nucleotidi Y'. In alternativa, almeno due dei nucleotidi Y formano appaiamenti di basi con i nucleotidi Y' corrispondenti; o tutti e tre dei nucleotidi Y formano appaiamenti di basi con i nucleotidi Y' corrispondenti.

Quando l'agente di RNAi è rappresentato dalla formula (IIIb) o (IIId), almeno uno dei nucleotidi Z può formare un appaiamento di basi con uno dei nucleotidi Z'. In alternativa, almeno due dei nucleotidi Z formano appaiamenti di basi con i nucleotidi Z' corrispondenti; o tutti e tre dei nucleotidi Z formano appaiamenti di basi con i nucleotidi Z' corrispondenti.

Quando l'agente di RNAi è rappresentato come la formula (IIIc) o (IIId), almeno uno dei nucleotidi X può formare un appaiamento di basi con uno dei nucleotidi X'. In alternativa, almeno due dei nucleotidi X formano appaiamenti di basi con i nucleotidi X' corrispondenti; o tutti e tre dei nucleotidi X formano appaiamenti di basi con i nucleotidi X' corrispondenti.

In una implementazione, la modificazione sul nucleotide Y è diversa dalla modificazione sul nucleotide Y', la modificazione sul

nucleotide Z è diversa dalla modificazione sul nucleotide Z', e/o a modificazione sul nucleotide X è diversa dalla modificazione sul nucleotide X'.

In una implementazione, quando l'agente di RNAi è rappresentato dalla formula (IIId), le modificazioni N_a sono 2'-O-metile o modificazioni 2'-fluoro. In un'altra forma di realizzazione, quando l'agente di RNAi è rappresentato dalla formula (IIId), le modificazioni N_a sono modificazioni 2'-O-metile o 2'-fluoro e $n_p' > 0$ e almeno un n_p' è collegato a un nucleotide vicino attraverso un collegamento fosforotioato. In ancora un'altra forma di realizzazione, quando l'agente di RNAi è rappresentato dalla formula (IIId), le modificazioni N_a sono modificazioni 2'-O-metile o 2'-fluoro, $n_p' > 0$ e almeno un n_p' è collegato a un nucleotide vicino attraverso un collegamento fosforotioato, e il filamento senso è coniugato a uno o più derivati GaINAc attaccati attraverso un linker ramificato bivalente o trivalente. In un'altra forma di realizzazione, quando l'agente di RNAi è rappresentato dalla formula (IIId), le modificazioni N_a sono modificazioni 2'-O-metile o 2'-fluoro, $n_p' > 0$ e almeno un n_p' è collegato a un nucleotide vicino attraverso un collegamento fosforotioato, il filamento senso comprende almeno un collegamento fosforotioato, e il filamento senso è coniugato a uno o più derivati GaINAc attaccati attraverso un linker ramificato bivalente o trivalente.

In una implementazione, quando l'agente di RNAi è rappresentato dalla formula (IIIa), le modificazioni N_a sono modificazioni

2'-O-metile o 2'-fluoro, n_p' >0 e almeno un n_p' è collegato a un nucleotide vicino attraverso un collegamento fosforotioato, il filamento senso comprende almeno un collegamento fosforotioato, e il filamento senso è coniugato a uno o più derivati GaINAc attaccati attraverso un linker ramificato bivalente o trivalente.

In una implementazione, l'agente di RNAi è un multimero contenente almeno due doppi filamenti rappresentato dalla formula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), e (IIId), in cui i doppi filamenti sono collegati da un linker. Il linker può essere clibaile o non clivabile. Facoltativamente, il multimero comprende inoltre un ligando. Ciascuno dei doppi filamenti può bersagliare lo stesso gene o due geni differenti; o ciascuno dei due doppi filamenti può bersagliare lo stesso gene su due siti bersaglio diversi.

In una implementazione, l'agente di RNAi è un multimero contenente tre, quattro, cinque, sei o più doppi filamenti rappresentato dalla formula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), e (IIId), in cui i doppi filamenti sono collegati da un linker. Il linker può essere clibaile o non clivabile. Facoltativamente, il multimero comprende inoltre un ligando. Ciascuno dei doppi filamenti può bersagliare lo stesso gene o due geni differenti; o ciascuno dei due doppi filamenti può bersagliare lo stesso gene su due siti bersaglio diversi.

In una implementazione, due agenti di RNAi rappresentati dalla formula (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), e (IIId) sono collegati tra di loro sull'estremità 5', e su una o entrambe le estremità 3' e sono

facoltativamente coniugati a un ligando. Ciascuno degli agenti può bersagliare lo stesso gene o due geni differenti; o ciascuno degli agenti può bersagliare lo stesso gene su due siti bersaglio diversi.

Varie pubblicazioni descrivono agenti di RNAi multimerici che possono essere usati nei metodi dell'invenzione. Tali pubblicazioni includono WO2007/091269, brevetto US n. 7858769, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 e WO2011/031520 l'intero contenuto di ciascuno dei quali è incorporato nella presente per riferimento.

L'agente di RNAi che contiene coniugazioni di uno o più gruppi funzionali carboidrato a un agente di RNAi può ottimizzare una o più proprietà dell'agente di RNAi. In molti casi, il gruppo funzionale carboidrato sarà attaccato a una subunità modificata dell'agente di RNAi. Per esempio lo zucchero ribosio di una o più subunità ribonucleotidiche di un agente di dsRNA può essere sostituito con un altro gruppo funzionale, ad es., un trasportatore non carboidrato (preferibilmente ciclico) a cui è attaccato un ligando carboidrato. Una subunità ribonucleotidica in cui lo zucchero ribosio della subunità è stato così sostituito è detta nella presente subunità di modificazione con sostituzione del ribosio (RRMS). Un trasportatore ciclico può essere un sistema carbociclico, cioè tutti gli atomi dell'anello sono atomi di carbonio, o un sistema eterociclico, cioè uno o più atomi dell'anello possono essere un eteroatomo, ad es., azoto, ossigeno, zolfo. Il trasportatore ciclico può essere un sistema anulare monociclico, o può

contenere due o più anelli, ad es., anelli fusi. Il trasportatore ciclico può essere un sistema anulare completamente saturo, o può contenere uno o più doppi legami.

Il ligando può essere attaccato al polinucleotide attraverso un trasportatore. I trasportatori includono (i) almeno un “punto di attacco alla catena dorsale”, preferibilmente due “punti di attacco alla catena dorsale” e (ii) almeno un “punto di attacco di legame”. Un “punto di attacco alla catena dorsale” come usato nella presente si riferisce a un gruppo funzionale, ad es., un gruppo idrossile, o in generale, un legame disponibile per, e che è idoneo per l’incorporazione del trasportatore nella catena dorsale, ad es., il fosfato, o fosfato modificato, ad es., catena dorsale contenente zolfo di un acido ribonucleico. Un “punto di attacco di legame” (TAP) in alcune forme di realizzazione, si riferisce a un atomo anulare costituente del trasportatore ciclico, ad es., un atomo di carbonio o un eteroatomo (distinto dall'atomo che fornisce un punto di attacco alla catena dorsale), che connette un gruppo funzionale selezionato. Il gruppo funzionale può essere, ad es., un carboidrato, ad es., monosaccaride, disaccaride, trisaccaride, tetrasaccaride, oligosaccaride e polisaccaride. Facoltativamente, il gruppo funzionale selezionato è connesso da un collegamento inframmezzato al trasportatore ciclico. Pertanto, il trasportatore ciclico spesso includerà un gruppo funzionale, ad es., un gruppo ammino, o in generale, fornirà un legame, che è idoneo per l’incorporazione o il legame di un’altra entità chimica, ad es., un ligando all’anello costituente.

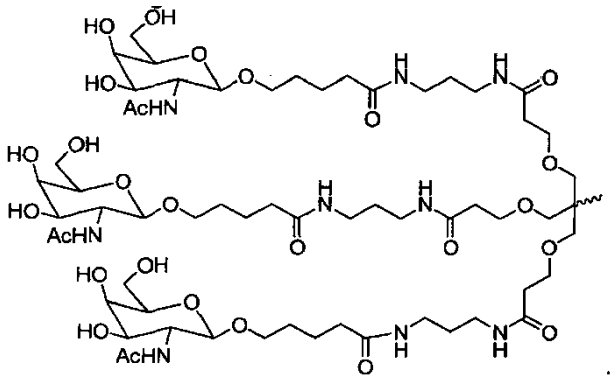
L’agente di RNAi può essere coniugato a un ligando attraverso un trasportatore, in cui il trasportatore può essere un gruppo ciclico o gruppo aciclico; preferibilmente, il gruppo ciclico è selezionato tra pirrolidinile, pirazolinile, pirazolidinile, imidazolinile, imidazolidinile, piperidinile, piperazinile, [1,3]diossolano, ossazolidinile, isossazolidinile, morfolinile, tiazolidinile, isotiazolidinile, chinossalinile, piridazinonile, tetraidrofurile e decalina; preferibilmente, il gruppo aciclico è selezionato tra catena dorsale serinolo o catena dorsale dietanolammina.

In determinate implementazioni specifiche, l’agente di RNAi per uso nei metodi dell’invenzione è un agente selezionato tra il gruppo di agenti elencati in Tabella 1 e Tabella 2.

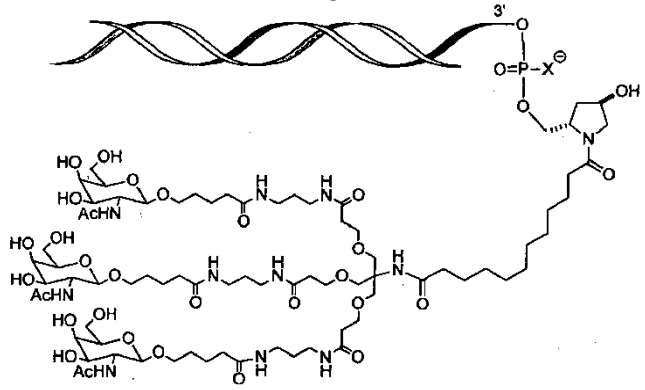
Questi agenti possono comprendere inoltre un ligando.

A. Ligandi

Gli agenti di RNA a doppio filamento (dsRNA) possono facoltativamente essere coniugati a uno o più ligandi. Il ligando può essere attaccato al filamento senso, al filamento antisenso o entrambi i filamenti, sull’estremità 3’, l’estremità 5’ o entrambe le estremità. Ad esempio, il ligando può essere coniugato al filamento senso. In forme di realizzazione preferite, il ligando è coniugato all’estremità 3’ del filamento senso. In una forma di realizzazione preferita, il ligando è un ligando GaINAc. In forme di realizzazione particolarmente preferite, il ligando è $GalNAc_3$:



In alcune forme di realizzazione, il ligando, ad es., ligando GalNAc, è attaccato all'estremità 3' dell'agente di RNAi. In una forma di realizzazione, l'agente di RNAi è coniugato al ligando, ad es., ligando GalNAc, come mostrato nel seguente schema



in cui X è O o S. In una implementazione, X è O.

Un'ampia varietà di entità può essere accoppiata agli agenti di RNAi della presente invenzione. Gruppi funzionali preferiti sono ligandi, che sono accoppiati, preferibilmente covalentemente, direttamente o indirettamente mediante un collegamento inframmezzato.

In implementazioni preferite, un ligando modifica la distribuzione, il bersagliamento o la durata della vita della molecola in cui esso è incorporato. In implementazioni preferite, un ligando fornisce una affinità potenziata per un bersaglio selezionato, ad es., una

molecola, cellula o tipo di cellula, comparto, recettore ad es., un comparto cellulare o di organo, tessuto, organo o regione del corpo, come, ad es., rispetto a una specie che è priva di tale ligando. I ligandi che forniscono affinità potenziata per un bersaglio selezionato sono anche definiti ligandi di bersagliamento.

Alcuni ligandi possono avere proprietà endosomolitiche. I ligandi endosomolitici promuovono la lisi dell'endosoma e/o il trasporto della composizione dell'invenzione, o dei suoi componenti, dall'endosoma al citoplasma della cellula. Il ligando endosomolitico può essere un peptide polianionico o peptidomimetico che mostra attività di membrana pH dipendente e fusogenicità. In una forma di realizzazione, il ligando endosomolitico assume la sua conformazione attiva al pH endosomico. La conformazione "attiva" è quella conformazione in cui il ligando endosomolitico promuove la lisi dell'endosoma e/o il trasporto della composizione dell'invenzione, o dei suoi componenti, dall'endosoma al citoplasma della cellula. Ligandi endosomolitici esemplificativi includono il peptide GALA (Subbarao et al., Biochemistry, 1987, 26: 2964-2972), il peptide EALA (Vogel et al., J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 1581-1586), e derivati (Turk et al., Biochem. Biophys. Acta, 2002, 1559: 56-68). In una forma di realizzazione, il componente endosomolitico può contenere un gruppo chimico (ad es., un amminoacido) che subirà un cambiamento di carica o protonazione in risposta a un cambiamento di pH. Il componente endosomolitico può essere lineare o ramificato.

I ligandi possono migliorare le proprietà di trasporto, ibridazione, e specificità e possono anche migliorare la resistenza alle nucleasi dell'oligoribonucleotide naturale o modificato risultante, o di una molecola polimerica comprendente qualsiasi combinazione di monomeri descritta nella presente e/o ribonucleotidi naturali o modificati.

I ligandi in generale possono includere modificatori terapeutici, ad es., per aumentare l'assorbimento; composti diagnostici o gruppi reporter ad es., per il monitoraggio della distribuzione; agenti di reticolazione; e gruppi funzionali che conferiscono resistenza alle nucleasi. Esempi generali includono lipidi, steroidi, vitamine, zuccheri, proteine, peptidi, poliammine, e mimetici di peptide.

I ligandi possono includere una sostanza presente in natura, come una proteina (ad es., albumina sierica umana (HSA), lipoproteina a bassa densità (LDL), lipoproteina ad alta densità (HDL) o globulina); un carboidrato (ad es., un destrano, pullulano, chitina, chitosano, inulina, ciclodestrina, o acido ialuronico); o un lipide. Il ligando può essere anche una molecola ricombinante o sintetica, come un polimero sintetico, ad es., un poliamminoacido sintetico, un oligonucleotide (ad es., un aptamero). Esempi di poliamminoacidi includono poliamminoacido è una polilisina (PLL), poli acido L-aspartico, poli acido L-glutammico, copolimero di stirene-anidride di acido maleico, copolimero di poli(L-lattide-co-glicolide), copolimero di divinil etere-anidride maleica, copolimero di N-(2-idrossipropiil)metacrilammide

(HMPA), polietilene glicole (PEG), polivinil alcol (PVA), poliuretano, poli(acido 2-etilacrillico), polimeri di N-isopropilacrilammide, o polifosfazina. Esempi di poliammine includono: polietilenimmina, polilisina (PLL), spermina, spermidina, poliammina, pseudopeptide-poliammina, poliammina peptidomimetica, poliammina dendrimerica, arginina, amidina, protammina, lipide cationico, porfirina cationica, sale quaternario di poliammina o un peptide ad alfa elica.

I ligandi possono includere anche gruppi bersaglianti, ad es., un agente bersagliante una cellula o tessuto, ad es., una lectina, glicoproteina, lipide o proteina, ad es. un anticorpo, che lega un tipo specificato di cellula come una cellula renale. Un gruppo bersagliante può essere una tirotropina, melanotropina, lectina, glicoproteina, proteina tensioattiva A, carboidrato mucina, lattosio multivalente, galattosio multivalente, N-acetil galattosammina, N-acetil-glucosammina, mannosio multivalente, fucosio multivalente, poliamminoacidi glicosilati, galattosio multivalente, transferrina, bifosfonato, poliglutammato, poliaspartato, un lipide, colesterolo, uno steroide, acido biliare, folato, vitamina B12, biotina, un peptide RGD, un mimetico o aptamero di peptide RGD.

Altri esempi di ligandi includono coloranti, agenti intercalanti (ad es., acridine), reticolanti (ad es. psoralene, mitomicina C), porfirine (TPPC4, texafirina, Saffirina), idrocarburi policiclici aromatici (ad es., fenazina, diidrofenazina), endonucleasi artificiali o un chelatore (*ad es.* EDTA), molecole lipofile, ad es., colesterolo, acido colico, acido acetico

adamantano, acido 1-pirene butirrico, diidrotestosterone, 1,3-Bis-O(esadecil)glicerolo, gruppo geranilossiesile, esadecilglicerolo, borneolo, mentolo, 1,3-propanediolo, gruppo eptadecile, acido palmitico, acido miristico, acido O3-(oleoil)litocolico, acido O3-(oleoil)colenico, dimetossitritile, o fenossazina) e coniugati peptidici (*ad es.,* peptide antennapedia, peptide Tat), agenti alchilanti, fosfato, ammino, mercapto, PEG (*ad es.,* PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, poliammino, alchile, alchile sostituito, marcatori radiomarcati, enzimi, apteni (*ad es.* biotina), facilitatori di trasporto/assorbimento (*ad es.,* aspirina, vitamina E, acido folico), ribonucleasi sintetiche (*ad es.,* imidazolo, bisimidazolo, istamina, aggregati di imidazolo, coniugati di acridina-imidazolo, complessi di Eu^{3+} tetraazamacrocicli), dinitrofenile, HRP, o AP.

I ligandi possono essere proteine, ad es., glicoproteine, o peptidi, ad es., molecole aventi una affinità specifica per un co-ligando, o anticorpi, ad es., un anticorpo che lega un tipo specificato di cellule come una cellula cancerosa, una cellula endoteliale o una cellula ossea. I ligandi possono includere anche ormoni e recettori di ormoni. Essi possono anche includere specie non peptidiche, come lipidi, lectine, carboidrati, vitamine, cofattori, lattosio multivalente, galattosio multivalente, N-acetil-galattosammina, N-acetil-glucosammina, mannosio multivalente, fucosio multivalente o aptameri. Il ligando può essere, per esempio, un polisaccaride, un attivatore della MAP chinasi p38, o un attivatore di NF-κB.

Il ligando può essere una sostanza, ad es., un farmaco, che può aumentare l'assorbimento dell'agente di RNAi nella cellula, per esempio, disgregando il citoscheletro della cellula, ad es., disgregando i microtubuli, microfilamenti e/o filamenti intermedi della cellula. Il farmaco può essere, per esempio, taxon, vincristina, vinblastina, citocalasina, nocodazolo, japlakinolide, latrunculina A, falloridina, swinholide A, indanocina o mioservina.

Il ligando può aumentare l'assorbimento dell'oligonucleotide nella cellula, ad esempio, attivando una risposta infiammatoria. Ligandi esemplificativi che avrebbero un tale effetto includono il fattore di necrosi tumorale alfa (TNFalfa), l'interleuchina-1 beta, o l'interferone gamma.

In un aspetto, il ligando è un lipide o molecola a base di lipidi. Un tale lipide o molecola a base di lipidi lega preferibilmente una proteina sierica, ad es., albumina sierica umana (HSA). Un ligando che lega HSA permette la distribuzione del coniugato in un tessuto bersaglio, ad es., un tessuto bersaglio non renale dell'organismo. Per esempio, il tessuto bersaglio può essere il fegato, incluse cellule parenchimali del fegato. Altre molecole che possono legare HSA possono essere anch'esse usate come ligandi. Per esempio, può essere usato naprossene o aspirina. Un ligando lipidico o a base di lipidi può (a) aumentare la resistenza alla degradazione del coniugato, (b) aumentare il bersagliamento o trasporto in una cellula bersaglio o

membrana cellulare, e/o (c) può essere usato per regolare il legame a una proteina sierica, ad es., HSA.

Un ligando a base di lipidi può essere usato per modulare, ad es., controllare il legame del coniugato a un tessuto bersaglio. Per esempio un ligando lipidico o a base di lipidi che lega HSA in modo più forte avrà meno probabilità di essere bersagliato verso il rene e quindi meno probabilità di essere eliminato dall'organismo. Un ligando lipidico o a base di lipidi che lega HSA in modo meno forte può essere usato per bersagliare il coniugato al rene.

In una implementazione preferita, il ligando a base di lipidi lega HSA. Preferibilmente, esso lega HSA con una affinità sufficiente in modo che il coniugato sarà distribuito in un tessuto non renale. Tuttavia, si preferisce che l'affinità non sia così forte da non poter invertire il legame HSA-ligando.

In un'altra implementazione preferita, il ligando a base di lipidi lega HSA debolmente o non la lega affatto, in modo che il coniugato sarà distribuito preferibilmente nel rene. Altri gruppi funzionali che bersagliano le cellule renali possono essere usati anche al posto di, o in aggiunta a, il ligando a base di lipidi.

In un altro aspetto, il ligando è un gruppo funzionale, ad es., una vitamina, che è assorbito da una cellula bersaglio, ad es., una cellula proliferante. Questi sono particolarmente utili per trattare disturbi caratterizzati da proliferazione cellulare indesiderata, ad es., di tipo maligno o non maligno, ad es., cellule cancerose. Vitamine esemplari

includono vitamina A, E e K. Altre vitamine esemplari includono le vitamine B, ad es., acido folico, B12, riboflavina, biotina, piridossale o altre vitamine o nutrienti assorbiti da cellule cancerose. Sono incluse anche HAS, lipoproteina a bassa densità (LDL) e lipoproteina ad alta densità (HDL).

In un altro aspetto, il ligando è un agente per la permeazione cellulare, preferibilmente un agente per la permeazione cellulare a elica. Preferibilmente l'agente è anfipatico. Un agente esemplare è un peptide come tat o antennopedia. Se l'agente è un peptide, può essere modificato, includendo un peptidilmimetico, invertomeri, collegamenti non peptidici o pseudo-peptidici, e uso di D-amminoacidi. L'agente a elica è preferibilmente un agente ad alfa-elica, che ha preferibilmente una fase lipofila e una lipofobica.

Il ligando può essere un peptide o peptidomimetico. Un peptidomimetico (detto anche nella presente oligopeptidomimetico) è una molecola capace di ripiegarsi in una struttura tridimensionale definita simile a un peptide naturale. Il gruppo funzionale peptidico o peptidomimetico può essere lungo circa 5-50 amminoacidi, ad es., lungo circa 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, o 50 amminoacidi. Un peptide o peptidomimetico può essere, per esempio, un peptide per la permeazione cellulare, peptide cationico, peptide anfipatico, o peptide idrofobico (ad es., che consiste principalmente in tyr, Trp o Phe). Il gruppo funzionale peptidico può essere un peptide dendrimerico, peptide vincolato o peptide reticolato. In un'altra alternativa, il gruppo

funzionale peptidico può includere una sequenza idrofobica per la traslocazione in membrana (MTS). Un peptide esemplare contenente MTS idrofobica è RFGF avente la sequenza amminoacidica AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 1). Un analogo di RFGF (ad es., sequenza amminoacidica AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 2)) contenente un MTS idrofobico può essere anch'esso un gruppo funzionale bersagliante. Il gruppo funzionale peptidico può essere un peptide di "rilascio" che può trasportare grandi molecole polari, inclusi peptidi, oligonucleotidi e proteine attraverso membrane cellulari. Per esempio, è stato trovato che sequenze della proteina Tat di HIV (GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO: 3)) e della proteina Antennapedia di Drosophila (RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 4)) sono in grado di agire da peptidi di rilascio. Un peptide o peptidomimetico può essere codificato da una sequenza casuale di DNA come un peptide identificato da una libreria di esposizione fagica, o libreria combinatoriale una-biglia-un -composto (OBOC) (Lam et al., Nature, 354:82-84, 1991). Preferibilmente il peptide o peptidomimetico collegato a un agente per iRNA attraverso una unità monomerica incorporata è un peptide di bersagliamento cellulare come un peptide arginina-glicina-acido aspartico (RGD) o RGD mimico. Un gruppo funzionale peptidico può variare in lunghezza da circa 5 amminoacidi a circa 40 amminoacidi. I gruppi funzionali peptidici possono avere una modificazione strutturale, come per aumentare la stabilità o le proprietà conformazionali dirette. Può essere utilizzata qualsiasi delle

modificazioni strutturali descritte in seguito. Un gruppo funzionale di peptide RGD può essere usato per bersagliare una cellula tumorale, come una cellula tumorale endoteliale o una cellula tumorale del cancro della mammella (Zitzmann et al., Cancer Res., 62:5139-43, 2002). Un agente RGD può facilitare il bersagliamento di un agente per iRNA su tumori di una varietà di altri tessuti, inclusi il polmone, il rene, la milza, o il fegato (Aoki et al., Cancer Gene Therapy 8:783-787, 2001). Preferibilmente, il peptide RGD faciliterà il bersagliamento di un agente per iRNA sul rene. Il peptide RGD può essere lineare o ciclico, e può essere modificato, ad es., glicosilato o metilato per facilitare il bersagliamento su tessuti specifici. Per esempio, un peptide RGD glicosilato può rilasciare un agente per iRNA su una cellula tumorale che esprime $\alpha_V ß_3$ (Haubner et al., Jour. Nucl. Med., 42:326-336, 2001). Possono anche essere usati peptidi che bersagliano marcatori arricchiti in cellule proliferanti. Per esempio, i peptidomimetici e i peptidi contenenti RGD possono bersagliare cellule cancerose, in particolare cellule che esibiscono un'integrina. In tal modo, si potrebbero usare peptidi RGD, peptidi ciclici contenenti RGD, peptidi RGD che includono amminoacidi D, nonché RGDmimici sintetici. Oltre a RGD, si possono usare altri gruppi funzionali che bersagliano il ligando integrina. Generalmente, tali ligandi possono essere usati per controllare cellule proliferanti e angiogenesi. Coniugati preferiti di questo tipo di ligando bersagliano PECAM-1, VEGF, o altro gene di cancro, *ad es.,* un gene di cancro descritto nella presente.

Un “peptide per la permeazione cellulare” è in grado di permeare in una cellula, ad es., una cellula microbica, come una cellula batterica o fungina, o una cellula di mammifero, come una cellula umana. Un peptide permeante in una cellula batterica può essere, per esempio, un peptide lineare ad alfa-elica (ad es. LL-37 o Ceropina P1), un peptide contenente legame disolfuro (ad es. α-defensina, β-defensina o battenecina), o un peptide contenente solo uno o due amminoacidi dominanti (*ad es.,* PR-39 o indolicidina). Un peptide per la permeazione cellulare può includere anche un segnale di localizzazione nucleare (NLS). Per esempio, un peptide per la permeazione cellulare può essere un peptide anfipatico bipartito, come MPG, che è derivato dal dominio peptidico di fusione di gp41 di HIV-1 e dall’NLS del grande antigene T di SV40 (Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

In una implementazione, un peptide di bersagliamento può essere un peptide ad alfa-elica anfipatico. Peptidi ad alfa-elica anfipatici esemplari includono, ma senza esservi limitati, cecropine, licotossine, paradassine, buforina, CFP, peptide simile a bombinina (BLP), catelicidine, ceratotossine, peptidi S. clava, peptidi antimicrobici intestinali missinoidi (HFIAP), magainine, brevinine-2, dermaseptine, melittine, pleurocidina, peptidi H_2A, peptidi di Xenopus, esculentinis-1, e caerine. Numerosi fattori saranno considerati per mantenere l’integrità della stabilità di elica. Per esempio, sarà utilizzato un numero massimo di residui di stabilizzazione di elica (ad es., leu, ala, o lys), e sarà

utilizzato un numero minimo di residui di destabilizzazione di elica (ad es., prolina, o unità di monomeri ciclici. Il residuo di cappuccio sarà considerato (ad esempio Gly è un residuo N-cappuccio esemplare e/o l'ammidazione C-terminale può essere usata per fornire un legame H extra per stabilizzare l'elica. La formazione di ponti salini tra i residui con cariche opposte, separate da i ± 3, o i ± 4 posizioni può fornire stabilità. Per esempio, residui cationici come lisina, arginina, omo-arginina, ornitina o istidina possono formare ponti salini con i residui anionici glutammato o aspartato.

I ligandi di peptidi o peptidomimetici includono quelli aventi peptidi presenti in natura o modificati, *ad es.,* peptidi D o L; peptidi α, β, o γ; peptidi N-metile; azapeptidi; peptidi aventi uno o più ammidi, *vale a dire,* peptide, leganti sostituiti CON uno o più leganti di urea, tiourea, carbammato o solfonil urea; o peptidi ciclici.

Il ligando di bersagliamento può essere qualsiasi ligando che è in grado di bersagliare un recettore specifico. Esempi sono: folato, GalNAc, galattosio, mannosio, mannosio-6P, cluster di zuccheri come cluster di GalNAc, cluster di mannosio, cluster di galattosio, o un aptamero. Un cluster è una combinazione di due o più unità di zucchero. I ligandi di bersagliamento possono includere ligandi del recettore di integrina, ligandi del recettore delle chemochine, transferrina, biotina, ligandi del recettore di serotonina, PSMA, endotelina, GCPII, somatostatina, ligandi di LDL e HDL. I ligandi possono anche essere basati su acido nucleico, ad es., un aptamero.

L’aptamero può essere non modificato o avere qualsiasi combinazione di modificazioni divulgate nella presente.

Agenti di rilascio endosomico includono imidazoli, poli o oligoimidazoli, PEI, peptidi, peptidi fusogenici, policarbossilati, policationi, oligo o policationi o anioni mascherati, acetali, poliacetali, chetali/polichetali, ortoesteri, polimeri con cariche cationiche o anioniche mascherate o non mascherate, dendrimeri con cariche cationiche o anioniche mascherate o non mascherate.

Modulatore PK sta per modulatore della farmacocinetica. I modulatori della PK includono lipofili, acidi biliari, steroidi, analoghi di fosfolipidi, peptidi, agenti leganti proteine, PEG, vitamina, ecc. Modulatori della PK esemplari includono, ma non sono limitai a, colesterolo, acidi grassi, acido colico, acido litocolico, dialchilgliceridi, diacilgliceride, fosfolipidi, sfingolipidi, naprossene, ibuprofene, vitamina E, biotina, ecc. Oligonucleotidi che comprendono una serie di collegamenti fosforotioato sono anch’essi noti legare proteine del siero, pertanto brevi oligonucleotidi, ad es., oligonucleotidi di circa 5 basi, 10 basi, 15 basi o 20 basi, comprendenti più collegamenti fosforotioato nella catena dorsale si prestano inoltre come ligandi nella presente invenzione (ad es., come ligandi modulatori della PK).

In aggiunta, aptameri che legano componenti sierici (ad es., proteine sieriche) si prestano inoltre come ligandi modulatori della PK della presente invenzione.

Altri coniugati di ligando che si prestano all'invenzione sono descritti nelle domande di brevetto statunitensi USSN: 10/916,185, depositata il 10 agosto 2004; USSN: 10/946,873, depositata il 21 settembre 2004; USSN: 10/833,934, depositata il 3 agosto 2007; USSN: 11/115,989 depositata il 27 aprile 2005 e USSN: 11/944,227 depositata il 21 novembre 2007.

Quando sono presenti due o più ligandi, i ligandi possono avere tutti le stesse proprietà, tutti proprietà diverse oppure alcuni ligandi hanno le stesse proprietà mentre altri proprietà diverse. Per esempio, un ligando può avere proprietà di bersagliamento, avere attività endosomolitica o avere proprietà di modulazione di PK. In una forma di realizzazione preferita, tutti i ligandi hanno proprietà diverse.

I ligandi possono essere accoppiati agli oligonucleotidi in vari punti, ad esempio, sull'estremità 3', sull'estremità 5', e/o in una posizione interna. In forme di realizzazione preferite, il ligando è attaccato agli oligonucleotidi mediante un collegamento inframmezzato, ad es., un trasportatore descritto nella presente. Il ligando o il collegamento inframmezzato può essere presente su un monomero quando il monomero è incorporato nel filamento in accrescimento. In alcune forme di realizzazione, il ligando può essere incorporato mediante accoppiamento a un monomero "precursore" dopo che il monomero "precursore" è stato incorporato nel filamento in accrescimento. Ad esempio, un monomero avente, *ad es.,* un collegamento terminato con ammino (*vale a dire*, non avente un ligando

associato), *ad es*., TAP-$(CH_2)_nNH_2$ può essere incorporato in un filamento di oligonucleotide in accrescimento. In un'operazione successiva, vale a dire, dopo l'incorporazione del monomero precursore nel filamento, un ligando avente un gruppo elettrofilo, ad es., un gruppo estere o aldeide pentafluorofenile, può successivamente essere attaccato al monomero precursore accoppiando il gruppo elettrofilo del ligando con il gruppo nucleofilo terminale del collegamento del monomero precursore.

In un altro esempio, un monomero avente un gruppo chimico idoneo per prendere parte a una reazione di click chemistry può essere incorporato, ad es., un collegamento/linker terminato con azoturo o alchino. In un'operazione successiva, vale a dire, dopo l'incorporazione del monomero precursore nel filamento, un ligando avente un gruppo chimico complementare, ad es., un alchino o azoturo può essere attaccato al monomero precursore accoppiando insieme l'alchino e l'azoturo.

Per oligonucleotidi a doppio filamento, i ligandi possono essere attaccati a uno o entrambi i filamenti. In alcune forme di realizzazione, un agente per iRNA a doppio filamento contiene un ligando coniugato al filamento senso. In altre forme di realizzazione, un agente per iRNA a doppio filamento contiene un ligando coniugato al filamento antisenso.

In alcune implementazioni, il ligando può essere coniugato a basi nucleotidiche, gruppi funzionali di zucchero, o collegamenti internucleotidici di molecole di acido nucleico. La coniugazione a basi

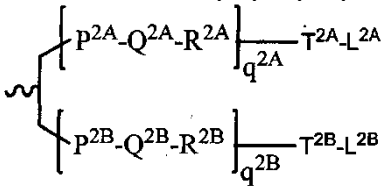
nucleotidiche puriniche o loro derivati può avvenire in qualsiasi posizione includente negli atomi endociclici ed esociclici. In alcune forme di realizzazione, le posizioni 2, 6, 7 o 8 di una base nucleotidica purinica sono attaccate a un gruppo funzionale di coniugato. La coniugazione a basi nucleotidiche pirimidiniche o loro derivati può anch'essa avvenire in qualsiasi posizione. In alcune forme di realizzazione, le posizioni 2, 5 e 6 di una base nucleotidica pirimidinica possono essere sostituite con un gruppo funzionale di coniugato. La coniugazione a gruppi funzionali di zucchero di nucleosidi può avvenire in qualsiasi atomo di carbonio. Atomi di carbonio esemplificativi di un gruppo funzionale di zucchero che possono essere attaccati a un gruppo funzionale di coniugato includono gli atomi di carbonio 2', 3' e 5'. La posizione 1' può anch'essa essere attaccata a un gruppo funzionale di coniugato, come un residuo abasico. Collegamenti internucleosidici possono anch'essi portare gruppi funzionali di coniugato. Per collegamenti contenenti fosforo (ad es., fosfodiestere, fosforotioato, fosforoditioato, fosforoamidato, e simili), il gruppo funzionale di coniugato può essere attaccato direttamente all'atomo di fosforo o a un atomo O, N o S legato all'atomo di fosforo. Per i collegamenti internucleosidici contenenti ammina o ammide (ad es., PNA), il gruppo funzionale di coniugato può essere attaccato all'atomo di azoto dell'ammina o ammide o a un atomo di carbonio adiacente.

Qualsiasi ligando idoneo nel campo dell'interferenza dell'RNA può essere usato, sebbene il ligando sia tipicamente un carboidrato ad

es., monosaccaride (come GalNAc), disaccaride, trisaccaride, tetrasaccaride, polisaccaride.

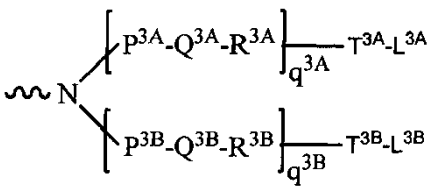
I linker che coniugano il ligando all'acido nucleico includono quelli discussi sopra. Ad esempio, il ligando può essere uno o più derivati di GalNAc (N-acetilglucosammina) attaccati attraverso un linker ramificato bivalente o trivalente.

In una implementazione, il dsRNA dell'invenzione è coniugato a linker ramificati bivalenti e trivalenti includenti le strutture mostrate in qualsiasi delle formule (IV) - (VII):



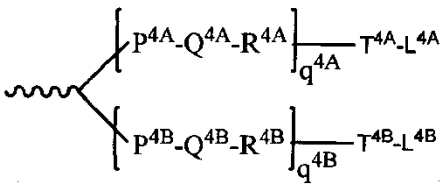
Formula (IV)

,



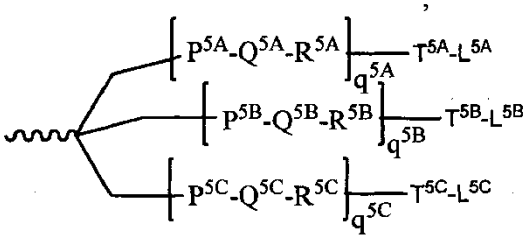
Formula (V)

,



Formula (VI)

, or



Formula (VII)

;

"or" = o

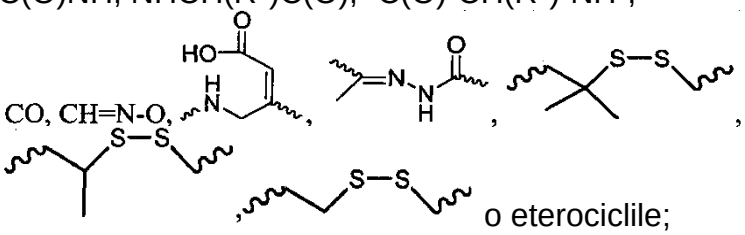
in cui:

q^{2A}, q^{2B}, q^{3A}, q^{3B}, $q4^{A}$ q^{4B}, q^{5A}, q^{5B} e q^{5C} rappresentano indipendentemente per ciascuna occorrenza 0-20 e in cui l'unità in ripetizione può essere uguale o diversa; P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C} sono ciascuno

indipendentemente per ciascuna occorrenza assenti, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH o CH_2O;

Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C} sono indipendentemente per ciascuna occorrenza assenti, alchilene, alchilene sostituito in cui uno o più metileni possono essere interrotti o terminati da uno o più tra O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R''), C≡C o C(O);

R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C} sono ciascuno indipendentemente per ciascuna occorrenza assenti, NH, O, S, CH_2, C(O)O, C(O)NH, $NHCH(R^a)C(O)$, $-C(O)-CH(R^a)-NH-$,

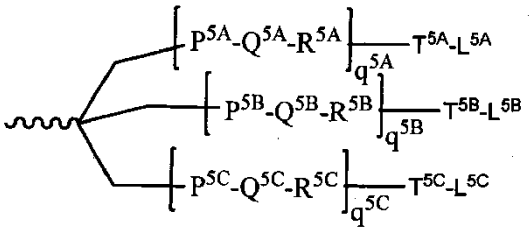


o eterociclile;

L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} e L^{5C} rappresentano il ligando; *vale a dire,* ciascuno indipendentemente per ciascuna occorrenza un monosaccaride (come GalNAc), disaccaride, trisaccaride, tetrasaccaride, oligosaccaride, o polisaccaride; e

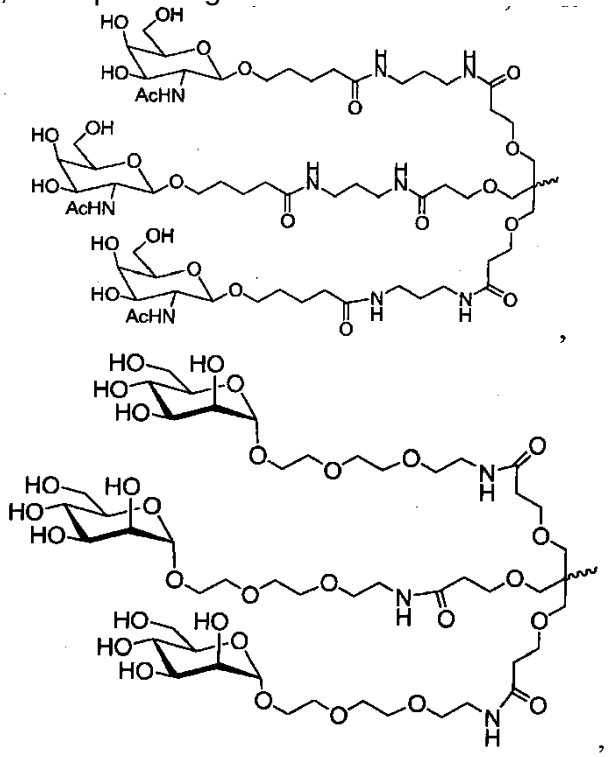
R^a è H o una catena laterale amminoacidica.

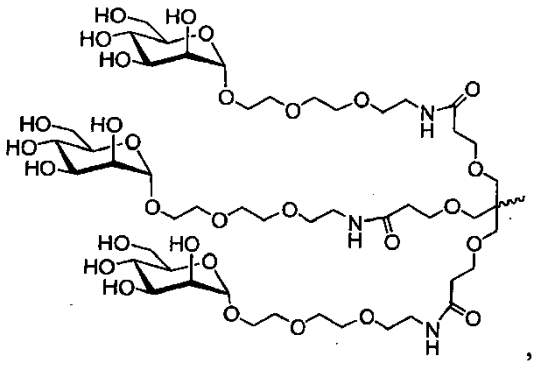
Derivati di GalNAc coniuganti trivalenti sono particolarmente utili per l'uso con agenti di RNAi per inibire l'espressione di un gene bersaglio, come quelli di formula (VII):

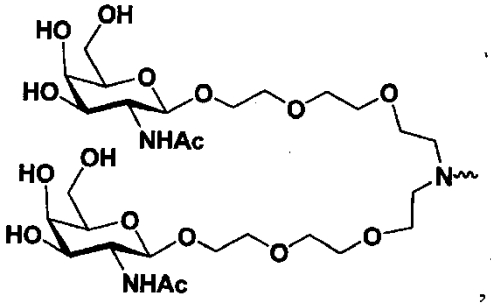


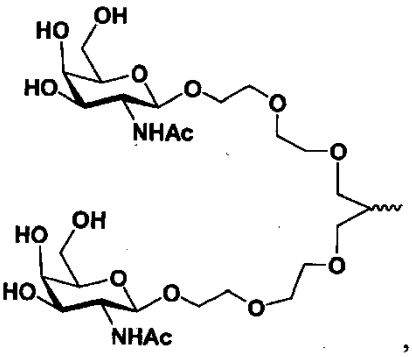
Formula (VII)

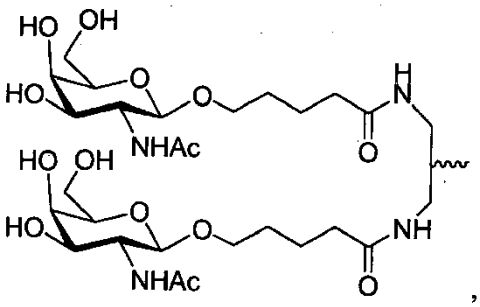
in cui L^{5A}, L^{5B} e L^{5C} rappresentano un monosaccaride, come un derivato di GalNAc. Esempi di gruppi linker ramificati bivalenti e trivalenti idonei coniuganti derivati di GalNAc includono, ma non sono limitai a, i composti seguenti:

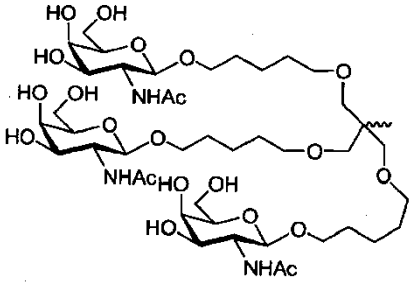


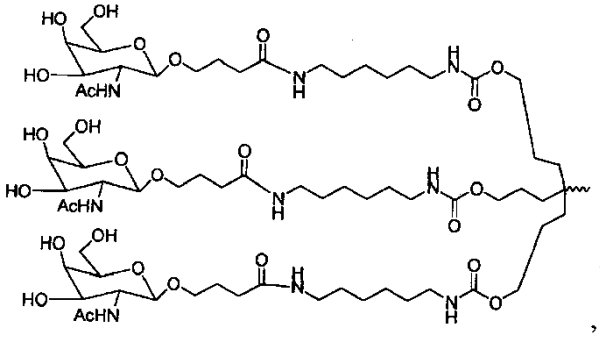


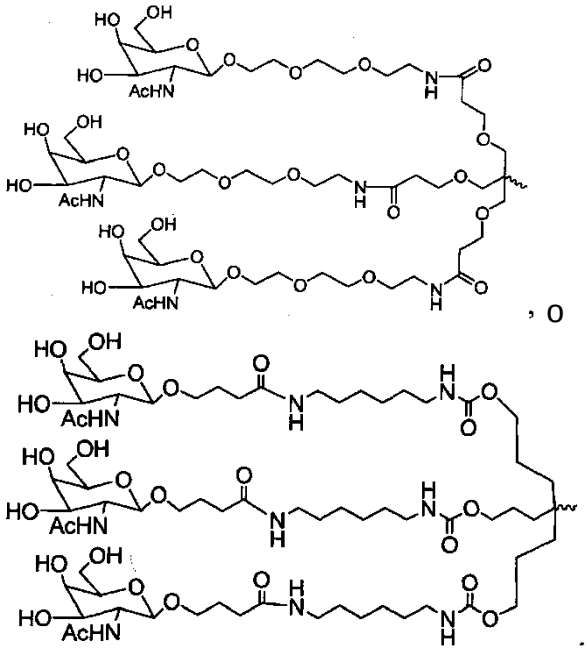












In altre implementazioni, l'agente di RNAi per l'uso nei metodi dell'invenzione è un agente selezionato dal gruppo che consiste in AD-53815, AD-56663, AD-56658, AD-56676, AD-56666, AD-57928, e AD-60212.

III. Rilascio di un iRNA dell'invenzione

Il rilascio di un agente per iRNA dell'invenzione in una cellula, ad es., una cellula all'interno di un soggetto, come un soggetto umano (ad es., un soggetto che ne necessiti, come un soggetto avente un disturbo lipidico, come un'iperlipidemia) può essere ottenuto in una serie di modi differenti. Per esempio, il rilascio può essere realizzato mediante contatto di una cellula con un iRNA dell'invenzione *in vitro* o *in vivo*.Il rilascio *in vivo* può essere realizzato anche direttamente, somministrando una composizione comprendente un iRNA, ad es., un dsRNA a un soggetto. In alternativa, il rilascio *in vivo* può essere

realizzato indirettamente somministrando uno o più vettori che codificano e dirigono l'espressione dell'iRNA. Queste alternative sono discusse ulteriormente in seguito.

In generale può essere adattato all'uso con iRNA dell'invenzione qualsiasi metodo per il rilascio di una molecola di acido nucleico *(in vitro o in vivo)* (si veda, ad es.,Akhtar S. e Julian RL. (1992) Trends Cell. Biol. 2(5):139-144 e WO94/02595, che sono incorporati nella presente come riferimento nella loro interezza). Per il rilascio *in vivo*, i fattori da considerare al fine di rilasciare una molecola di iRNA includono, per esempio, la stabilità biologica della molecola rilasciata, la prevenzione di effetti aspecifici, e l'accumulo della molecola rilasciata nel tessuto bersaglio. Gli effetti aspecifici di un iRNA possono essere minimizzati mediante somministrazione locale, per esempio iniezione o impianto diretto in un tessuto o somministrazione topica della preparazione. La somministrazione locale su un sito di trattamento massimizza la concentrazione locale dell'agente, limita l'esposizione dell'agente ai tessuti sistemici che possono altrimenti essere danneggiati dall'agente o che possono degradare l'agente, e permette una dose totale inferiore della molecola iRNA da somministrare. Svariati studi hanno mostrato il knockdown riuscito di prodotti genici quando un iRNA è somministrato localmente. Per esempio, il rilascio intraoculare di un dsRNA di VEGF mediante iniezione intravitreale in scimmie cinomolgo (Tolentino, MJ., et al (2004) Retina 24:132-138) e iniezioni subretinali nel topo (Reich, SJ., et al (2003) Mol. Vis. 9:210-216) hanno

mostrato entrambe prevenzione della formazione di nuovi vasi in un sistema sperimentale di degenerazione maculare legata all'età. Inoltre l'iniezione diretta intratumorale di un dsRNA in topi riduce il volume del tumore (Pille, J., et al (2005) Mol. Ther.11:267-274) ed è in grado di prolungare la sopravvivenza di topi recanti tumori (Kim, WJ., et al (2006) Mol. Ther. 14:343-350; Li, S., et al (2007) Mol. Ther. 15:515-523). L'interferenza dell'RNA ha mostrato successi con rilascio locale nell'SNC mediante iniezione diretta (Dorn, G., et al. (2004) Nucleic Acids 32:e49; Tan, PH., et al (2005) Gene Ther. 12:59-66; Makimura, H., et al (2002) BMC Neurosci. 3:18; Shishkina, GT., et al (2004) Neuroscience 129:521-528; Thakker, ER., et al (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101:17270-17275; Akaneya, Y., et al (2005) J. Neurophysiol. 93:594-602) e nei polmoni mediante somministrazione intranasale (Howard, KA., et al (2006) Mol. Ther. 14:476-484; Zhang, X., et al (2004) J. Biol. Chem. 279:10677-10684; Bitko, V., et al (2005) Nat. Med. 11:50-55). Per somministrare iRNA per via sistemica per il trattamento di una malattia, l'RNA può essere modificato o rilasciato in alternativa usando un sistema per il rilascio di farmaci; entrambi i metodi agiscono allo scopo di impedire la rapida degradazione del dsRNA da parte di endo ed esonucleasi *in vivo*. La modificazione dell'RNA o del trasportatore farmaceutico può permettere anche di bersagliare la composizione di iRNA nel tessuto bersaglio e di evitare effetti indesiderati fuori bersaglio. Le molecole iRNA possono essere modificate mediante coniugazione chimica a gruppi lipofili come

colesterolo per potenziare l'assorbimento cellulare e impedire la degradazione. Per esempio un iRNA mirato contro ApoB coniugato a un gruppo funzionale colesterolo lipofilo è stato iniettato per via sistemica in topi e ha determinato il knockdown dell'mRNA di apoB sia nel fegato, sia nel digiuno (Soutschek, J., et al (2004) Nature 432:173-178). È stato mostrato che la coniugazione di un iRNA a un aptamero inibisce la crescita di tumori e media la regressione di tumori in un modello murino di cancro alla prostata (McNamara, JO., et al (2006) Nat. Biotechnol. 24:1005-1015). In una forma di realizzazione alternativa, l'iRNA può essere rilasciato usando sistemi per rilascio di farmaci come una nanoparticella, un dendrimero, un polimero, liposomi o un sistema per il rilascio cationico. Sistemi per il rilascio cationici carichi positivamente facilitano il legame di una molecola di iRNA (carica negativamente) e potenziano anche le interazioni sulla membrana cellulare carica negativamente per permettere un assorbimento efficiente di un iRNA da parte della cellula. Lipidi cationici, dendrimeri o polimeri possono essere legati a un iRNA o indotti a formare una vescicola o micella (si veda, ad es. Kim SH., et al (2008) Journal of Controlled Release 129(2):107-116) che racchiude un iRNA. La formazione di vescicole o micelle impedisce inoltre la degradazione dell'iRNA quando somministrato per via sistemica. Metodi per produrre e somministrare complessi cationici-iRNA rientrano nelle capacità di un tecnico del ramo (si veda, ad es., Sorensen, DR., et al (2003) J. Mol. Biol 327:761-766; Verma, UN., et al (2003) Clin. Cancer Res. 9:1291-

1300; Arnold, AS et al (2007) J. Hypertens. 25:197-205, che sono incorporati nella presente come riferimento nella loro interezza). Alcuni esempi non limitanti di sistemi per il rilascio di farmaci utili per il rilascio sistemico di iRNA includono DOTAP (Sorensen, DR., *et al* (2003), sopra; Verma, UN., *et al* (2003), *sopra*), Oligofectamine, "particelle lipidiche di acido nucleico solide" (Zimmermann, TS., et al (2006) Nature 441:111-114), cardiolipina (Chien, PY., et al (2005) Cancer Gene Ther. 12:321-328; Pal, A., et al (2005) Int J. Oncol. 26:1087-1091), polietilenimmina (Bonnet ME., et al (2008) Pharm. Res. 16 agosto, pubblicato online prima della stampa; Aigner, A. (2006) J. Biomed. Biotechnol. 71659), peptidi Arg-Gly-Asp (RGD) (Liu, S. (2006) Mol. Pharm. 3:472-487), e poliammidoammine (Tomalia, DA., et al (2007) Biochem. Soc. Trans.35:61-67; Yoo, H., et al (1999) Pharm. Res. 16:1799-1804). In alcune implementazioni, un iRNA forma un complesso con ciclodestrina per la somministrazione sistemica. Metodi per la somministrazione e composizioni farmaceutiche di iRNA e ciclodestrine si possono trovare nel brevetto US n. 7,427,605.

A. iRNA codificati da vettori dell'invenzione

iRNA bersaglianti il gene PCSK9 possono essere espressi da unità di trascrizione inserite in vettori di DNA o RNA (si veda, ad es.,Couture, A, et al., TIG. (1996),12:5-10; Skillern, A., et al., pubblicazione internazionale n. WO 00/22113, Conrad, pubblicazione internazionale n. WO 00/22114, e Conrad, brev. US n. 6,054,299). L'espressione può essere transiente (dell'ordine di ore o settimane) o

prolungata (da settimane a mesi o più), a seconda dello specifico costrutto usato e del tessuto o tipo cellulare bersaglio. Questi transgeni possono essere introdotti come costrutto lineare, plasmide circolare, o vettore virale, che può essere un vettore integrante o non integrante. Il transgene può anche essere costruito per permettere che sia ereditato come plasmide extracromosomale (Gassmann, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1995) 92:1292).

Il filamento singolo o i filamenti di un iRNA possono essere trascritti da un promotore su un vettore di espressione. Dove due filamenti separati devono essere espressi per generare, per esempio, un dsRNA, due vettori di espressione separati possono essere co-introdotti (ad es., mediante trasfezione o infezione) in una cellula bersaglio. In alternativa, ciascun singolo filamento di un dsRNA può essere trascritto mediante promotori entrambi i quali sono posizionati sullo stesso plasmide di espressione. In una forma di realizzazione, un dsRNA è espresso come polinucleotidi ripetuti invertiti uniti da una sequenza polinucleotidica linker in modo che il dsRNA abbia una struttura stelo e ansa.

I vettori di espressione di iRNA sono generalmente plasmidi di DNA o vettori virali. Vettori di espressione compatibili con cellule eucariotiche, preferibilmente compatibili con cellule di vertebrato, possono essere usati per produrre costrutti ricombinanti per l'espressione di un iRNA come qui descritto. Vettori di espressione di cellule eucariotiche sono ben noti nell’arte e sono disponibili da una

serie di fornitori commerciali. Tipicamente, tali vettori sono forniti contenenti siti di restrizione opportuni per l'inserzione del segmento di acido nucleico desiderato. Il rilascio di vettori esprimenti iRNA può essere sistemico, come mediante somministrazione endovenosa o intramuscolare, mediante somministrazione in cellule bersaglio espiantate dal paziente, seguita dalla reintroduzione nel paziente, o mediante qualsiasi altra modalità che permette l'introduzione in una cellula bersaglio desiderata.

I plasmidi di espressione di iRNA possono essere trasfettati in cellule bersaglio come complesso con trasportatori lipidici cationici (ad es., Oligofectamina) o trasportatori a base lipidica non cationici (ad es., Transit-TKO™). Trasfezioni lipidiche multiple per knockdown mediati da iRNA bersaglianti regioni diverse di un RNA bersaglio per un periodo di una settimana o più sono inoltre contemplate dall'invenzione. L'introduzione riuscita di vettori in cellule ospiti può essere monitorata usando vari metodi noti. Per esempio, la trasfezione transiente può essere segnalata con un reporter, come un marcatore fluorescente, come la proteina verde fluorescente (GFP). La trasfezione stabile di cellule *ex vivo* può essere assicurata usando marcatori che forniscono alla cellula trasfettata resistenza a fattori ambientali specifici (ad es., antibiotici e farmaci) come resistenza a igromicina B.

Sistemi di vettori virali che possono essere utilizzati con i metodi e le composizioni qui descritti includono, ma non sono limitati a, (a) vettori di adenovirus; (b) vettori di retrovirus, inclusi, ma non limitai

a, vettori lentivirali, vettori della leucemia murina moloney, ecc.; (c) vettori di virus adeno-associati; (d) vettori di virus herpes simplex; (e) vettori di SV 40; (f) vettori di virus di polioma; (g) vettori di papilloma virus; (h) vettori di picomavirus; (i) vettori di virus del vaiolo come ortopox, ad es., vettori di virus vaccinia o del vaiolo aviario, ad es., vaiolo del canarino o vaiolo del pollame; e (j) un adenovirus dipendente da helper o gutless. Virus difettivi per la replicazione possono essere altresì vantaggiosi. Vettori differenti diventeranno o meno incorporati nel genoma delle cellule. I costrutti possono includere sequenze virali per la trasfezione, se desiderato. In alternativa, il costrutto può essere incorporato in vettori capaci di replicazione episomale, ad es. vettori EPV e EBV. Costrutti per la espressione ricombinante di un iRNA richiederanno in generale elementi regolatori, ad es., promotori, enhancer, ecc., per garantire l'espressione dell'iRNA nelle cellule bersaglio. Altri aspetti da considerare per vettori e costrutti sono ulteriormente descritti sotto.

Vettori utili per il rilascio di un iRNA includeranno elementi regolatori (promotore, enhancer, ecc.) sufficienti per l'espressione dell'iRNA nella cellula o nel tessuto desiderato. Gli elementi regolatori possono essere scelti per fornire espressione costitutiva o regolata/inducibile.

L'espressione dell'iRNA può essere regolata in modo preciso, per esempio, usando una sequenza regolatoria inducibile che è sensibile a determinati regolatori fisiologici, ad es., livelli di glucosio in

circolo, o ormoni (Docherty et al., 1994, FASEB J. 8:20-24). Tali sistemi di espressione inducibili, idonei per il controllo dell'espressione del dsRNA nelle cellule o nei mammiferi, includono per esempio regolazione mediante ecdisone, estrogeno, progesterone, tetraciclina, induttori chimici della dimerizzazione e isopropil-beta-D1-tiogalattopiranoside (IPTG). Un tecnico del ramo sarebbe in grado di scegliere la sequenza regolatoria/promotore appropriata in base all'uso inteso del transgene iRNA.

Vettori virali che contengono sequenze di acido nucleico codificanti un iRNA possono essere usati. Per esempio, può essere usato un vettore retrovirale (si veda Miller et al., Meth. Enzymol. 217:581-599 (1993)). Questi vettori retrovirali contengono i componenti necessari per il corretto impacchettamento del genoma virale e per l'integrazione nel DNA della cellula ospite. Le sequenze di acido nucleico codificanti un iRNA sono clonate in uno o più vettori, che facilitano il rilascio dell'acido nucleico in un paziente. Maggiori dettagli circa i vettori retrovirali si possono trovare, ad esempio, in Boesen et al., Biotherapy 6:291-302 (1994), che descrive l'uso di un vettore retrovirale per rilasciare il gene mdr1 in cellule staminali ematopoietiche per rendere le cellule staminali più resistenti alla chemioterapia. Altri riferimenti che illustrano l'uso di vettori retrovirali nella terapia genica sono: Clowes et al., J. Clin. Invest. 93:644-651 (1994); Kiem et al., Blood 83:1467-1473 (1994); Salmons and Gunzberg, Human Gene Therapy 4:129-141 (1993); and Grossman and Wilson, Curr. Opin. in

Genetics and Devel. 3:110-114 (1993). I vettori lentivirali contemplati per l'uso includono, per esempio i vettori basati su HIV descritti nei brevetti US n. 6,143,520; 5,665,557; e 5,981,276.

Adenovirus sono inoltre contemplati per uso nel rilascio di iRNA dell'invenzione. Gli adenovirus sono veicoli specialmente interessanti, ad es., per il rilascio di geni negli epiteli respiratori. Gli adenovirus infettano naturalmente epiteli respiratori dove causano una malattia lieve. Altri bersagli per i sistemi di rilascio a base di adenovirus sono fegato, sistema nervoso centrale, cellule endoteliali e muscolo. Gli adenovirus hanno il vantaggio di essere in grado di infettare cellule non in divisione. Kozarsky e Wilson, Current Opinion in Genetics and Development 3:499-503 (1993) presentano una revisione della terapia genica basata su adenovirus. Bout et al., Human Gene Therapy 5:3-10 (1994) hanno dimostrato l'uso di vettori adenovirali per trasfettare geni negli epiteli respiratori di scimmie rhesus. Altri esempi dell'uso di adenovirus nella terapia genica si possono trovare in Rosenfeld et al., Science 252:431-434 (1991); Rosenfeld et al., Cell 68:143-155 (1992); Mastrangeli et al., J. Clin. Invest. 91:225-234 (1993); Pubblicazione PCT WO94/12649; e Wang, et al., Gene Therapy 2:775-783 (1995). Un vettore AV idoneo per l'espressione di iRNA presentato nell'invenzione, un metodo per costruire il vettore AV ricombinante e un metodo per rilasciare il vettore nelle cellule bersaglio, sono descritti in Xia H et al. (2002), Nat. Biotech. 20: 1006-1010.

Vettori di virus adeno-associati (AAV) possono essere inoltre usati per rilasciare un iRNA dell'invenzione (Walsh et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300 (1993); i brevetti U.S. n. 5,436,146). In una forma di realizzazione, l'iRNA può essere espresso come due molecole di RNA separate complementari a singolo filamento da un vettore AAV ricombinante avente, per esempio promotori di RNA U6 o H1, o il promotore del citomegalovirus (CMV). Vettori AAV idonei per esprimere il dsRNA presentato nell'invenzione, metodi per costruire il vettore AV ricombinante e metodi per rilasciare i vettori in cellule bersaglio sono descritti in Samulski R et al. (1987), J. Virol. 61: 3096-3101; Fisher K J et al. (1996), J. Virol, 70: 520-532; Samulski R et al. (1989), J. Virol. 63: 3822-3826; brev. US n. 5,252,479; brev. US n. 5,139,941; domanda di brevetto internazionale n. WO 94/13788; e domanda di brevetto internazionale n. WO 93/24641, le cui divulgazioni sono qui incorporate per intero a titolo di riferimento.

Un altro vettore virale idoneo per il rilascio di un iRNA dell'invenzione è un virus del vaiolo, come virus vaccinia, per esempio un vaccinia attenuato come Virus Ankara modificato (MVA) o NYVAC, un vaiolo aviario come vaiolo del pollame o vaiolo del canarino.

Il tropismo di vettori virali può essere modificato pseudotipando i vettori con proteine dell'involucro o altri antigeni di superficie da altri virus, o sostituendo diverse proteine del capside virale, come opportuno. Per esempio, i vettori lentivirali possono essere pseudotipati con proteine di superficie da virus della stomatite vescicolare (VSV),

rabbia, Ebola, Mokola e simili. I vettori AAV possono essere prodotti per bersagliare cellule differenti ingegnerizzando i vettori per esprimere diversi sierotipi di proteine del capside; si veda, ad es., Rabinowitz J E et al. (2002), J Virol 76:791-801.

La preparazione farmaceutica di un vettore può includere il vettore in un diluente accettabile, o può includere una matrice a rilascio lento in cui il veicolo per il rilascio genico è integrato. In alternativa, dove il vettore per il rilascio di geni completo può essere prodotto intatto da cellule ricombinati, ad es., vettori retrovirali, la preparazione farmaceutica può includere una o più cellule che producono il sistema per il rilascio di geni.

V. Composizioni farmaceutiche dell'invenzione

La presente invenzione include anche composizioni farmaceutiche e formulazioni che includono gli iRNA dell'invenzione. In una implementazione, sono fornite nella presente composizioni farmaceutiche contenenti un iRNA, come descritto nella presente, e un trasportatore farmaceuticamente accettabile. Le composizioni farmaceutiche contenenti l'iRNA sono utili per trattare una malattia o disturbo associato all'espressione o attività di un gene PCSK9, ad es., un disturbo lipidico. Tali composizioni farmaceutiche sono formulate in base alla modalità di rilascio. Un esempio sono le composizioni che sono formulate per la somministrazione sistemica mediante rilascio parenterale, ad es., mediante rilascio endovenoso (IV). Un altro esempio sono le composizioni che sono formulate per il rilascio diretto

nel parenchima cerebrale, ad es., mediante infusione nel cervello, come mediante infusione continua con pompa.

Le composizioni farmaceutiche comprendenti agenti di RNAi dell'invenzione possono essere, ad esempio, soluzioni con o senza un tampone, o composizioni contenenti trasportatori farmaceuticamente accettabili. Tali composizioni includono, ad esempio, composizioni acquose o cristalline, formulazioni liposomali, formulazioni micellari, emulsioni, e vettori di terapia genica.

Nei metodi descritti, l'agente di RNAi può essere somministrato in una soluzione. Un agente di RNAi può essere somministrato in una soluzione non tamponata, ad es., in soluzione salina o in acqua. In alternativa, il siRNA libero può anche essere somministrato in una soluzione tampone idonea. La soluzione tampone può comprendere acetato, citrato, prolammina, carbonato o fosfato o qualsiasi loro combinazione. In una forma di realizzazione preferita, la soluzione tampone è tampone fosfato salino (PBS). Il pH e l'osmolarità della soluzione tampone contenente l'agente di RNAi possono essere regolati in modo che sia idonea per la somministrazione a un soggetto.

In alcune implementazioni, la soluzione tampone comprende inoltre un agente per controllare l'osmolarità della soluzione, così che l'osmolarità sia mantenuta su un valore desiderato, ad es., sui valori fisiologici del plasma umano. I soluti che possono essere aggiunti alla soluzione tampone per controllare l'osmolarità includono, senza esservi limitati, proteine, peptidi, amminoacidi, polimeri non metabolizzati,

vitamine, ioni, zuccheri, metaboliti, acidi organici, lipidi o sali. In alcune forme di realizzazione, l'agente per controllare l'osmolarità della soluzione è un sale. In certe implementazioni, l'agente per controllare l'osmolarità della soluzione è cloruro di sodio o cloruro di potassio.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono essere somministrate in dosaggi sufficienti a inibire l'espressione di un gene PCSK9. In generale, una dose idonea di iRNA dell'invenzione sarà nell'intervallo da circa 0,001 a circa 200,0 milligrammi per chilogrammo di peso corporeo del ricevente al giorno, in generale nell'intervallo da circa 1 a 50 mg per chilogrammo di peso corporeo al giorno. Per esempio il dsRNA può essere somministrato a circa 0,01 mg/kg, circa 0,05 mg/kg, circa 0,5 mg/kg, circa 1 mg/kg, circa 1,5 mg/kg, circa 2 mg/kg, circa 3 mg/kg, circa 10 mg/kg, circa 20 mg/kg, circa 30 mg/kg, circa 40 mg/kg, o circa 50 mg/kg per singola dose.

Per esempio, l'agente di RNAi, ad es., dsRNA, può essere somministrato a una dose di circa 0,1,0,2,0,3,0,4,0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 2,1, 1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 1,2, 2,1, 2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, o circa 10 mg/kg. I valori e gli intervalli intermedi rispetto ai valori e agli intervalli recitati sono anch'essi intesi essere parte di questa invenzione.

In un'altra implementazione, l’agente di RNAi, ad es., dsRNA, è somministrato a una dose da circa 0,1 a circa 50 mg/kg, da circa 0,25 a circa 50 mg/kg, da circa 0,5 a circa 50 mg/kg, da circa 0,75 a circa 50 mg/kg, da circa 1 a circa 50 mg/kg, da circa 1,5 a circa 50 mg/kb, da circa 2 a circa 50 mg/kg, da circa 2,5 a circa 50 mg/kg, da circa 3 a circa 50 mg/kg, da circa 3,5 a circa 50 mg/kg, da circa 4 a circa 50 mg/kg, da circa 4,5 a circa 50 mg/kg, da circa 5 a circa 50 mg/kg, da circa 7,5 a circa 50 mg/kg, da circa 10 a circa 50 mg/kg, da circa 15 a circa 50 mg/kg, da circa 20 a circa 50 mg/kg, da circa 20 a circa 50 mg/kg, da circa 25 a circa 50 mg/kg, da circa 25 a circa 50 mg/kg, da circa 30 a circa 50 mg/kg, da circa 35 a circa 50 mg/kg, da circa 40 a circa 50 mg/kg, da circa 45 a circa 50 mg/kg, da circa 0,1 a circa 45 mg/kg, da circa 0,25 a circa 45 mg/kg, da circa 0,5 a circa 45 mg/kg, da circa 0,75 a circa 45 mg/kg, da circa 1 a circa 45 mg/kg, da circa 1,5 a circa 45 mg/kb, da circa 2 a circa 45 mg/kg, da circa 2,5 a circa 45 mg/kg, da circa 3 a circa 45 mg/kg, da circa 3,5 a circa 45 mg/kg, da circa 4 a circa 45 mg/kg, da circa 4,5 a circa 45 mg/kg, da circa 5 a circa 45 mg/kg, da circa 7,5 a circa 45 mg/kg, da circa 10 a circa 45 mg/kg, da circa 15 a circa 45 mg/kg, da circa 20 a circa 45 mg/kg, da circa 20 a circa 45 mg/kg, da circa 25 a circa 45 mg/kg, da circa 25 a circa 45 mg/kg, da circa 30 a circa 45 mg/kg, da circa 35 a circa 45 mg/kg, da circa 40 a circa 45 mg/kg, da circa 0,1 a circa 40 mg/kg, da circa 0,25 a circa 40 mg/kg, da circa 0,5 a circa 40 mg/kg, da circa 0,75 a circa 40 mg/kg, da circa 1 a circa 40 mg/kg, da circa 1,5 a circa 40

mg/kb, da circa 2 a circa 40 mg/kg, da circa 2,5 a circa 40 mg/kg, da circa 3 a circa 40 mg/kg, da circa 3,5 a circa 40 mg/kg, da circa 4 a circa 40 mg/kg, da circa 4,5 a circa 40 mg/kg, da circa 5 a circa 40 mg/kg, da circa 7,5 a circa 40 mg/kg, da circa 10 a circa 40 mg/kg, da circa 15 a circa 40 mg/kg, da circa 20 a circa 40 mg/kg, da circa 20 a circa 40 mg/kg, da circa 25 a circa 40 mg/kg, da circa 25 a circa 40 mg/kg, da circa 30 a circa 40 mg/kg, da circa 35 a circa 40 mg/kg, da circa 0,1 a circa 30 mg/kg, da circa 0,25 a circa 30 mg/kg, da circa 0,5 a circa 30 mg/kg, da circa 0,75 a circa 30 mg/kg, da circa 1 a circa 30 mg/kg, da circa 1,5 a circa 30 mg/kb, da circa 2 a circa 30 mg/kg, da circa 2,5 a circa 30 mg/kg, da circa 3 a circa 30 mg/kg, da circa 3,5 a circa 30 mg/kg, da circa 4 a circa 30 mg/kg, da circa 4,5 a circa 30 mg/kg, da circa 5 a circa 30 mg/kg, da circa 7,5 a circa 30 mg/kg, da circa 10 a circa 30 mg/kg, da circa 15 a circa 30 mg/kg, da circa 20 a circa 30 mg/kg, da circa 20 a circa 30 mg/kg, da circa 25 a circa 30 mg/kg, da circa 0,1 a circa 20 mg/kg, da circa 0,25 a circa 20 mg/kg, da circa 0,5 a circa 20 mg/kg, da circa 0,75 a circa 20 mg/kg, da circa 1 a circa 20 mg/kg, da circa 1,5 a circa 20 mg/kb, da circa 2 a circa 20 mg/kg, da circa 2,5 a circa 20 mg/kg, da circa 3 a circa 20 mg/kg, da circa 3,5 a circa 20 mg/kg, da circa 4 a circa 20 mg/kg, da circa 4,5 a circa 20 mg/kg, da circa 5 a circa 20 mg/kg, da circa 7,5 a circa 20 mg/kg, da circa 10 a circa 20 mg/kg, o da circa 15 a circa 20 mg/kg. I valori e gli intervalli intermedi rispetto ai valori e agli intervalli recitati sono anch’essi intesi essere parte di questa invenzione.

Per esempio, l’agente di RNAi, ad es., dsRNA, può essere somministrato a una dose di circa 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1,0,2,0,3,0,4,0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, o circa 10 mg/kg. I valori e gli intervalli intermedi rispetto ai valori e agli intervalli recitati sono anch’essi intesi essere parte di questa divulgazione.

In un'altra implementazione, l’agente di RNAi, ad es., dsRNA, è somministrato a una dose da circa 0,5 a circa 50 mg/kg, da circa 0,75 a circa 50 mg/kg, da circa 1 a circa 50 mg/kg, da circa 1,5 a circa 50 mg/kb, da circa 2 a circa 50 mg/kg, da circa 2,5 a circa 50 mg/kg, da circa 3 a circa 50 mg/kg, da circa 3,5 a circa 50 mg/kg, da circa 4 a circa 50 mg/kg, da circa 4,5 a circa 50 mg/kg, da circa 5 a circa 50 mg/kg, da circa 7,5 a circa 50 mg/kg, da circa 10 a circa 50 mg/kg, da circa 15 a circa 50 mg/kg, da circa 20 a circa 50 mg/kg, da circa 20 a circa 50 mg/kg, da circa 25 a circa 50 mg/kg, da circa 25 a circa 50 mg/kg, da circa 30 a circa 50 mg/kg, da circa 35 a circa 50 mg/kg, da circa 40 a circa 50 mg/kg, da circa 45 a circa 50 mg/kg, da circa 0,5 a circa 45 mg/kg, da circa 0,75 a circa 45 mg/kg, da circa 1 a circa 45 mg/kg, da circa 1,5 a circa 45 mg/kb, da circa 2 a circa 45 mg/kg, da

circa 2,5 a circa 45 mg/kg, da circa 3 a circa 45 mg/kg, da circa 3,5 a circa 45 mg/kg, da circa 4 a circa 45 mg/kg, da circa 4,5 a circa 45 mg/kg, da circa 5 a circa 45 mg/kg, da circa 7,5 a circa 45 mg/kg, da circa 10 a circa 45 mg/kg, da circa 15 a circa 45 mg/kg, da circa 20 a circa 45 mg/kg, da circa 20 a circa 45 mg/kg, da circa 25 a circa 45 mg/kg, da circa 25 a circa 45 mg/kg, da circa 30 a circa 45 mg/kg, da circa 35 a circa 45 mg/kg, da circa 40 a circa 45 mg/kg, da circa 0,5 a circa 40 mg/kg, da circa 0,75 a circa 40 mg/kg, da circa 1 a circa 40 mg/kg, da circa 1,5 a circa 40 mg/kb, da circa 2 a circa 40 mg/kg, da circa 2,5 a circa 40 mg/kg, da circa 3 a circa 40 mg/kg, da circa 3,5 a circa 40 mg/kg, da circa 4 a circa 40 mg/kg, da circa 4,5 a circa 40 mg/kg, da circa 5 a circa 40 mg/kg, da circa 7,5 a circa 40 mg/kg, da circa 10 a circa 40 mg/kg, da circa 15 a circa 40 mg/kg, da circa 20 a circa 40 mg/kg, da circa 20 a circa 40 mg/kg, da circa 25 a circa 40 mg/kg, da circa 25 a circa 40 mg/kg, da circa 30 a circa 40 mg/kg, da circa 35 a circa 40 mg/kg, da circa 0,5 a circa 30 mg/kg, da circa 0,75 a circa 30 mg/kg, da circa 1 a circa 30 mg/kg, da circa 1,5 a circa 30 mg/kb, da circa 2 a circa 30 mg/kg, da circa 2,5 a circa 30 mg/kg, da circa 3 a circa 30 mg/kg, da circa 3,5 a circa 30 mg/kg, da circa 4 a circa 30 mg/kg, da circa 4,5 a circa 30 mg/kg, da circa 5 a circa 30 mg/kg, da circa 7,5 a circa 30 mg/kg, da circa 10 a circa 30 mg/kg, da circa 15 a circa 30 mg/kg, da circa 20 a circa 30 mg/kg, da circa 20 a circa 30 mg/kg, da circa 25 a circa 30 mg/kg, da circa 0,5 a circa 20 mg/kg, da circa 0,75 a circa 20 mg/kg, da circa 1 a circa 20 mg/kg, da

circa 1,5 a circa 20 mg/kb, da circa 2 a circa 20 mg/kg, da circa 2,5 a circa 20 mg/kg, da circa 3 a circa 20 mg/kg, da circa 3,5 a circa 20 mg/kg, da circa 4 a circa 20 mg/kg, da circa 4,5 a circa 20 mg/kg, da circa 5 a circa 20 mg/kg, da circa 7,5 a circa 20 mg/kg, da circa 10 a circa 20 mg/kg, o da circa 15 a circa 20 mg/kg. In una forma di realizzazione, il dsRNA è somministrato a una dose da circa 10mg/kg a circa 30 mg/kg. I valori e gli intervalli intermedi rispetto ai valori e agli intervalli recitati sono anch'essi intesi essere parte di questa divulgazione.

Per esempio, i soggetti possono essere trattati con una quantità terapeutica di iRNA come circa 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24, 24,5, 25, 25,5, 26, 26,5, 27, 27,5, 28, 28,5, 29, 29,5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, o circa 50 mg/kg. I valori e gli intervalli intermedi rispetto ai valori e agli intervalli recitati sono anch'essi intesi essere parte di questa divulgazione.

La composizione farmaceutica può essere somministrata una volta al giorno, o l'iRNA può essere somministrato come due, tre o più sotto-dosi a intervalli appropriati in tutto il giorno o anche usando infusione continua o rilascio attraverso una formulazione per rilascio controllato. In quel caso, l'iRNA contenuto in ciascuna sotto-dose deve essere inferiore in modo corrispondente al fine di raggiungere il dosaggio giornaliero totale. L'unità di dosaggio può essere composta per il rilascio in svariati giorni, ad es., usando una formulazione per rilascio prolungato convenzionale che fornisce rilascio prolungato dell'iRNA per un periodo di svariati giorni. Le formulazioni per rilascio prolungato sono ben note nell'arte e sono particolarmente utili per il rilascio di agenti su un sito particolare, come si potrebbe usare per gli agenti della presente invenzione. In questa implementazione, l'unità di dosaggio contiene un multiplo corrispondente della dose giornaliera.

In altre implementazioni, una singola dose delle composizioni farmaceutiche può essere a lunga durata, in modo che dosi successive siano somministrate a intervalli non superiori a 3, 4 o 5 giorni, o a intervalli non superiori a 1, 2, 3 o 4 settimane. In alcune implementazioni, una singola dose delle composizioni farmaceutiche dell'invenzione è somministrata una volta alla settimana. In altre implementazioni, una singola dose delle composizioni farmaceutiche dell'invenzione è somministrata bimensilmente.

Il tecnico esperto apprezzerà che alcuni fattori possono influenzare il dosaggio e le tempistiche richiesti per trattare in modo

efficace un soggetto, inclusi, ma senza limitazione, la gravità della malattia o del disturbo, trattamenti precedenti, la salute generale e/o l'età del soggetto e altre malattie presenti. In aggiunta, il trattamento di un soggetto con una quantità terapeuticamente efficace di una composizione può includere un trattamento singolo o una serie di trattamenti. Stime dei dosaggi efficaci e delle emivite *in vivo* per i singoli iRNA compresi dall'invenzione possono essere eseguite usando metodologie convenzionali o sulla base di analisi *in vivo* usando un modello animale appropriato, come descritto qui altrove.

I progressi nella genetica del topo hanno generato una serie di modelli murini per lo studio di varie malattie umane, come un disturbo emorragico che beneficerebbe dalla riduzione dell'espressione di PCSK9. Tali modelli possono essere usati per il test *in vivo* dell'iRNA, nonché per determinare una dose terapeuticamente efficace. Modelli murini idonei sono noti nell'arte e includono, per esempio, un topo contenente un transgene che esprime PCSK9 umano.

Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono essere somministrate in una serie di modi a seconda del fatto che sia desiderato un trattamento sistemico o locale e dell'area da trattare. La somministrazione può essere topica (ad es., mediante cerotto transdermico), polmonare, ad es., mediante inalazione o insufflazione di polveri o aerosol, incluso mediante nebulizzatore; intratracheale o intranasale, epidermica e transdermica, orale o parenterale. La somministrazione parenterale include l'iniezione o

infusione endovenosa, intraarterosa, sottocutanea, intraperitoneale, o intramuscolare; subdermica, ad es., tramite un dispositivo impiantato; o intracraniale, ad es., mediante somministrazione intraparenchimale, intratecale o intraventricolare.

L'iRNA può essere rilasciato in modo da bersagliare un particolare tessuto, come il fegato (ad es., gli epatociti del fegato).

Le composizioni e le formulazioni farmaceutiche per la somministrazione topica possono includere cerotti transdermici, unguenti, lozioni, creme, gel, gocce, supposte, spray, liquidi e polveri. Trasportatori farmaceutici convenzionali, basi acquose, polverulente o oleose, addensanti e simili possono essere necessari o desiderabili. Profilattici rivestiti, guanti e simili possono essere altresì utili. Formulazioni topiche idonee includono quelle in cui gli iRNA presentati nell'invenzione sono in miscela con un agente per il rilascio topico come lipidi, liposomi, acidi grassi, esteri di acidi grassi, steroidi, agenti chelanti e tensioattivi. Lipidi e liposomi idonei includono i neutri (ad es., dioleoilfosfatidil DOPE etanolammina, dimiristoilfosfatidil colina DMPC, distearolifosfatidil colina) negativi (*ad es.,* dimiristoilfosfatidil glicerolo DMPG) e cationici (*ad es.,* dioleoiltetrametilamminopropile DOTAP e dioleoilfosfatidil etanolammina DOTMA). Gli iRNA presentati nell'invenzione possono essere incapsulati all'interno di liposomi o possono formare complessi con questi, in particolare con liposomi cationici. In alternativa, gli iRNA possono essere complessati con lipidi, in particolare lipidi cationici. Acidi grassi ed esteri idonei includono, ma

non sono limitati a, acido arachidonico, acido oleico, acido eicosanoico, acido laurico, acido caprilico, acido caprico, acido miristico, acido palmitico, acido stearico, acido linoleico, acido linolenico, dicaprato, tricaprato, monooleina, dilaurina, gliceril 1-monocaprato, 1-dodecilazacicloeptan-2-one, una acilcarnitina, una acilcolina, o un C_{1-20} alchil estere (*ad es.,* isopropilmiristato IPM), monogliceride, digliceride o loro sali farmaceuticamente accettabili). Le formulazioni topiche sono descritte nel dettaglio nel brevetto US n. 6,747,014.

A. Formulazioni di iRNA comprendenti assemblaggi molecolari membranosi

Un iRNA per uso nelle composizioni e nei metodi dell'invenzione può essere formulato per il rilascio in assemblaggi molecolari membranosi, ad es., un liposoma o una micella. Come usato nella presente, il termine "liposoma" si riferisce a una vescicola composta da lipidi anfifili disposti in almeno un doppio strato, ad es., un doppio strato o una pluralità di doppi strati. I liposomi includono vescicole unilamellari e multilamellari che hanno una membrana formata da un materiale lipofilo e un interno acquoso. La porzione acquosa contiene la composizione di iRNA. Il materiale lipofilo isola l'interno acquoso da un esterno acquoso, che tipicamente non include la composizione di iRNA, sebbene in alcuni esempi possa farlo. I liposomi sono utili per il trasferimento e il rilascio di principi attivi nel sito di azione. Essendo la membrana del liposoma strutturalmente simile alle membrane biologiche, quando i liposomi sono applicati su un

tessuto, il doppio strato liposomale si fonde con il doppio strato delle membrane cellulari. Al progredire della fusione del liposoma e della cellula il contenuto acquoso interno che include l'iRNA viene rilasciato nella cellula dove l'iRNA può legare specificamente un RNA bersaglio e può mediare RNAi. In alcuni casi i liposomi sono inoltre bersagliati specificamente, ad es., per dirigere l'iRNA verso tipi cellulari particolari.

Un liposoma contenente un agente di RNAi può essere preparato attraverso una varietà di metodi. In un esempio, il componente lipidico di un liposoma è disciolto in un detergente in modo che si formino delle micelle con il componente lipidico. Per esempio, il componente lipidico può essere un lipide cationico anfipatico o un coniugato lipidico. Il detergente può avere una concentrazione di micelle critica elevata e può essere non ionico. Detergenti esemplari includono colato, CHAPS, ottilglucoside, deossicolato e lauroil sarcosina. La preparazione di agente di RNAi è quindi aggiunta alle micelle che includono il componente lipidico. I gruppi cationici sul lipide interagiscono con l'agente di RNAi e condensano attorno all'agente di RNAi a formare un liposoma. Dopo la condensazione, il detergente viene rimosso, ad es., attraverso dialisi, a dare una preparazione liposomale di agente di RNAi.

Se necessario, può essere aggiunto un composto trasportatore che assiste alla condensazione durante la reazione di condensazione, ad es., mediante aggiunta controllata. Per esempio, il composto trasportatore può essere un polimero diverso da un acido nucleico (ad

es., spermina o spermidina). Il pH può inoltre essere regolato in modo da favorire la condensazione.

Metodi per produrre veicoli stabili per il rilascio di polinucleotidi, che incorporano un complesso polinucleotide/lipide cationico come componenti strutturali del veicolo di rilascio, sono descritti inoltre in WO 96/37194. La formazione di liposomi può includere anche uno o più aspetti di metodi esemplari descritti in Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987; brev. US n. 4,897,355; brev. US n. 5,171,678; Bangham, et al. M. Mol. Biol. 23:238, 1965; Olson, et al. Biochim. Biophys. Acta 557:9, 1979; Szoka, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 75: 4194, 1978; Mayhew, et al. Biochim. Biophys. Acta 775:169, 1984; Kim, et al. Biochim. Biophys. Acta 728:339, 1983; e Fukunaga, et al. Endocrinol. 115:757, 1984. Tecniche comunemente usate per preparare aggregati lipidici di dimensione appropriata per uso come veicoli di rilascio includono sonicazione e congelamento-scongelamento più estrusione (si veda, ad es. Mayer, et al. Biochim. Biophys. Acta 858:161, 1986). La microfluidizzazione può essere usata quando sono desiderati aggregati uniformemente piccoli (da 50 a 200 nm) e relativamente uniformi (Mayhew, et al. Biochim. Biophys. Acta 775:169, 1984). Questi metodi sono facilmente adattati all'impacchettamento di preparazioni di agenti di RNAi in liposomi.

I liposomi ricadono in due classi generali. I liposomi cationici sono liposomi carichi positivamente che interagiscono con le molecole di acido nucleico cariche negativamente per formare un complesso

stabile. Il complesso acido nucleico/liposoma carico positivamente lega la superficie cellulare carica negativamente e viene internalizzato in un endosoma. Grazie al pH acido all'interno dell'endosoma, i liposomi si disgregano, rilasciano il loro contenuto nel citoplasma cellulare (Wang et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, 147, 980-985).

I liposomi che sono sensibili al pH o carichi negativamente intrappolano gli acidi nucleici piuttosto che complessarsi con essi. Poiché sia l'acido nucleico sia il lipide sono carichi in modo simile, avviene repulsione piuttosto che formazione di complessi. Tuttavia, una certa quantità di acidi nucleici viene intrappolata all'interno dell'intero acquoso di questi liposomi. I liposomi sensibili al pH sono stati usati per rilasciare acidi nucleici codificanti il gene della timidina chinasi in monostrati di cellule in coltura. L'espressione del gene esogeno è stata rilevata nelle cellule bersaglio (Zhou et al., Journal of Controlled Release, 1992, 19, 269-274).

Uno dei tipi principali di composizione liposomale include fosfolipidi diversi dalla fosfatidilcolina presente in natura. Composizioni di liposomi naturali, per esempio, possono essere formate da dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC) o dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC). Composizioni di liposomi anionici sono formate generalmente da dimiristoil fosfatidilglicerolo, mentre liposomi fusogenici anionici sono formati principalmente da dioleoil fosfatidiletanolammina (DOPE). Un altro tipo di composizione liposomale è formato da fosfatidilcolina (PC),

come per esempio PC di soia e PC di uovo. Un altro tipo è formato da miscele di fosfolipide e/o fosfatidilcolina e/o colesterolo.

Esempi di metodi per introdurre liposomi in cellule *in vitro* e *in vivo* includono brev. US n. 5,283,185; brev. US n. 5,171,678; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, J. Biol. Chem. 269:2550, 1994; Nabel, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:11307, 1993; Nabel, Human Gene Ther. 3:649, 1992; Gershon, Biochem. 32:7143, 1993; e Strauss EMBO J. 11:417, 1992.

Sistemi non ionici liposomali sono stati esaminati anche per determinare la loro utilità nel rilascio di farmaci nella pelle, in particolare sistemi comprendenti tensioattivo non ionico e colesterolo. Formulazioni liposomali non ioniche comprendenti Novasome™ I (gliceril dilaurato/colesterolo/poliossietilene-10-stearil etere) e Novasome™ II (gliceril distearato/colesterolo/poliossietilene-10-stearil etere) sono state usate per rilasciare ciclosporina-A nel derma della pelle di topo. I risultati indicano che tali sistemi liposomali non ionici erano efficaci nel facilitare la deposizione di ciclosporina A in strati differenti della pelle (Hu et al. S.T.P.Pharma. Sci., 1994, 4(6) 466).

I liposomi includono anche liposomi “stabilizzati stericamente”, una espressione che, come usata nella presente, si riferisce a liposomi comprendenti uno o più lipidi specializzati che, quando incorporati in liposomi, determinano durate di vita in circolo potenziate rispetto a liposomi privi di tali lipidi specializzati. Esempi di liposomi stericamente stabilizzati sono quelli in cui parte della porzione lipidica che forma la

vescicola del liposoma (A) comprende uno o più glicolipidi, come monosialoganglioside G_{M1}, o (B) è derivatizzata con uno o più polimeri idrofili come un gruppo funzionale polietilen glicole (PEG). Senza voler essere legati a teorie, si pensa nell'arte che, almeno per i liposomi stericamente stabilizzati contenenti gangliosidi, sfingomielina, o lipidi derivatizzati con PEG, l'emivita in circolo potenziata di questi liposomi stericamente stabilizzati derivi da un assorbimento ridotto in cellule del sistema reticoloendoteliale (RES) (Allen et al., FEBS Letters, 1987, 223, 42; Wu et al., Cancer Revearch, 1993, 53, 3765).

Sono noti nell'arte vari liposomi comprendenti uno o più glicolipidi. Papahadjopoulos et al. (Ann. N.Y. Acad. Sci., 1987, 507, 64) hanno riportato la capacità del monosialoganglioside G_{M1}, galattocerebroside solfato e fosfatidilinositolo di migliorare le emivite nel sangue di liposomi. Questi risultati sono stati spiegati da Gabizon et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1988, 85, 6949). Brevetti U.S. n. 4,837,028 e WO 88/04924, entrambi ad Allen *et al.,* divulgano liposomi comprendenti (1) sfingomielina e (2) il ganglioside G_{M1} o un estere di galattocerebroside solfato. Brevetto U.S. n. 5,543,152 (Webb et al.) divulga liposomi comprendenti sfingomielina. Liposomi comprendenti 1,2-sn-dimiristoilfosfatidilcolina sono divulgati in *WO 97/13499 (Lim et al*).

In una implementazione, sono usati liposomi cationici. I liposomi cationici possiedono il vantaggio di essere in grado di fondersi con la membrana cellulare. I liposomi non cationici, sebbene non siano in

grado di fondersi con la stessa efficienza con la membrana plasmatica, sono assorbiti dai macrofagi *in vivo* e possono essere usati per rilasciare agenti di RNAi nei macrofagi.

Ulteriori vantaggi dei liposomi includono: i liposomi ottenuti da fosfolipidi naturali sono biocompatibili e biodegradabili; i liposomi possono incorporare un'ampia gamma di farmaci idrosolubili e liposolubili; i liposomi possono proteggere agenti di RNAi incapsulati nei loro comparti interni dal metabolismo e dalla degradazione (Rosoff, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), 1988, volume 1, p. 245). Considerazioni importanti nella preparazione di formulazioni di liposomi sono la carica superficiale del lipide, la dimensione delle vescicole e il volume acquoso dei liposomi.

Un lipide cationico sintetico carico positivamente, N-[1-(2,3-dioleilossi)propil]-N,N,N-trimetilammonio cloruro (DOTMA) può essere usato per formare piccoli liposomi che interagiscono spontaneamente con acido nucleico per formare complessi lipide-acido nucleico che sono in grado di fondersi con i lipidi carichi negativamente delle membrane cellulari delle cellule in coltura tissutale, determinando il rilascio dell’agente di RNAi (si veda, ad es., Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987 e brev. US n. 4,897,355 per una descrizione di DOTMA e del suo uso con il DNA).

Un analogo di DOTMA, 1,2-bis(oleoilossi)-3-(trimetilammonia)propano (DOTAP) può essere usato in combinazione con un fosfolipide per formare vescicole che complessano il DNA.

Lipofectina™ (Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.) è un agente efficace per il rilascio di acidi nucleici altamente anionici in cellule in coltura tissutale viventi che comprendono liposomi DOTMA carichi positivamente che interagiscono spontaneamente con polinucleotidi carichi negativamente per formare complessi. Quando si usano abbastanza liposomi carichi positivamente, la carica netta sui complessi risultanti è anch'essa positiva. I complessi carichi positivamente preparati in questo modo si attaccano spontaneamente alle superfici cellulari cariche negativamente, si fondono alla membrana plasmatica e rilasciano in modo efficiente acidi nucleici per esempio in cellule in coltura tissutale. Un altro lipide cationico disponibile in commercio, 1,2-bis(oleoilossi)-3,3-(trimetilammonia)propano ("DOTAP") (Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana) differisce da DOTMA per il fatto che i gruppi funzionali oleoile sono collegati da collegamenti estere, piuttosto che etere.

Altri composti lipidici cationici riportati includono quelli che sono stati coniugati a una varietà di gruppi funzionali inclusi, per esempio, carbispermina che è stata coniugata a uno di due tipi di lipidi e include composti come 5-carbossispermilglicina diottaoleoilammide ("DOGS") (Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) e dipalmitoilfosfatidiletanolammina 5-carbossispermil-ammide ("DPPES") (si veda ad es., il brev. US n. 5,171,678).

Un altro coniugato a lipidi cationici include la derivatizzazione del lipide con colesterolo ("DC-Col") che è stato formulato in liposomi in

combinazione con DOPE (Si veda, Gao, X. e Huang, L., Biochim. Biophys. Res. Commun. 179:280, 1991). Lipopolilisina, prodotta coniugando polilisina a DOPE, è stata riportata essere efficace per la trasfezione in presenza di siero (Zhou, X. et al., Biochim. Biophys. Acta 1065:8, 1991). Per alcune linee cellulari, questi liposomi contenenti lipidi cationici coniugati sono detti esibire tossicità inferiore e fornire una trasfezione più efficiente rispetto alle composizioni contenenti DOTMA. Altri prodotti lipidici cationici disponibili in commercio includono DMRIE e DMRIE-HP (Vical, La Jolla, California) e Lipofectamine (DOSPA) (Life Technology, Inc., Gaithersburg, Mariland). Altri lipidi cationici idonei per il rilascio di oligonucleotidi sono descritti in WO 98/39359 e WO 96/37194.

Le formulazioni liposomali sono particolarmente idonee per la somministrazione topica, i liposomi presentano svariati vantaggi rispetto ad altre formulazioni. Tali vantaggi includono effetti collaterali ridotti rispetto a elevato assorbimento sistemico del farmaco somministrato, accumulo aumentato del farmaco somministrato su un bersaglio desiderato e la capacità si somministrare l'agente di RNAi nella pelle. In alcune implementazioni, i liposomi sono usati per rilasciare l'agente di RNAi in cellule epidermiche e anche per potenziare la penetrazione dell'agente di RNAi in tessuti dermici, ad es., nella pelle. Per esempio i liposomi possono essere applicati per via topica. Il rilascio topico di farmaci formulati come liposomi nella pelle è stato ben documentato (si veda, ad es., Weiner et al., Journal of Drug Targeting, 1992, vol. 2,405-

410 e du Plessis et al., Antiviral Research, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. E Fould-Fogerite, S., Biotechniques 6:682-690, 1988; Itani, T. et al. Gene 56:267-276. 1987; Nicolau, C. et al. Met. Enz. 149:157-176, 1987; Straubinger, R. M. e Papahadjopoulos, D. Meth. Enz. 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. e Huang, L., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:7851-7855, 1987).

Sistemi non ionici liposomali sono stati esaminati anche per determinare la loro utilità nel rilascio di farmaci nella pelle, in particolare sistemi comprendenti tensioattivo non ionico e colesterolo. Formulazioni liposomali non ioniche comprendenti Novasome I (gliceril dilaurato/colesterolo/poliossietilene-10-stearil etere) e Novasome™ II (gliceril distearato/colesterolo/poliossietilene-10-stearil etere) sono state usate per rilasciare un farmaco nel derma della pelle di topo. Tali formulazioni con agente di RNAi sono utili per trattare un disturbo dermatologico.

I liposomi che includono iRNA possono essere resi altamente deformabili. Tale deformabilità può permettere ai liposomi di penetrare attraverso pori che sono più piccoli del raggio medio del liposoma. Per esempio i transfersomi sono un tipo di liposomi deformabili. I transferosomi possono essere prodotti aggiungendo attivatori del bordo superficiale, solitamente tensioattivi, a una composizione liposomale standard. I transfersomi che includono l'agente di RNAi possono essere rilasciati, per esempio, per via sottocutanea mediante infezione al fine di rilasciare l'agente di RNAi in cheratinociti nella pelle. Al fine di

attraversare la pelle intatta di mammiferi, le vescicole lipidiche devono attraversare una serie di pori fini, ciascuno con un diametro inferiore a 50 nm, sotto l'influenza di un gradiente transdermico idoneo. Inoltre grazie alle proprietà dei lipidi, questi transferosomi possono essere auto-ottimizzanti (adattabili alla forma dei pori, ad es., della pelle), auto-riparanti, e possono raggiungere frequentemente i loro bersagli senza frammentarsi, e spesso auto-caricanti.

Altre formulazioni che si prestano alla presente invenzione sono descritte nelle domande di brevetto statunitensi provvisorie con numero seriale 61/018,616, depositata il 2 gennaio 2008; 61/018,611, depositata il 2 gennaio 2008; 61/039,748, depositata il 26 marzo 2008; 61/047,087, depositata il 22 aprile 2008 e 61/051,528, depositata l'8 maggio 2008. La domanda PCT n.PCT/US2007/080331, depositata il 3 ottobre 2007 descrive anch'essa formulazioni che si prestano alla presente invenzione.

I transfersomi sono ancora un altro tipo di liposomi, e sono aggregati lipidici altamente deformabili che sono candidati interessanti come veicoli per il rilascio di farmaci. I transfersomi possono essere descritti come gocce lipidiche che sono talmente deformabili da essere facilmente in grado di penetrare attraverso pori che sono più piccoli della goccia. I transfersomi sono adattabili all'ambiente in cui sono usati, ad es., sono auto-ottimizzanti (adattabili alla forma dei pori nella pelle), auto-riparanti, spesso raggiungono il loro bersaglio senza frammentarsi, e spesso auto-caricanti. Per produrre i transfersomi è

possibile aggiungere attivatori del bordo superficiale, solitamente tensioattivi, a una composizione liposomale standard. I transfersomi sono stati usati per rilasciare albumina sierica nella pelle. È stato mostrato che il rilascio mediato da transfersomi di albumina sierica ha la stessa efficacia dell'iniezione sottocutanea di una soluzione contenente albumina sierica.

I tensioattivi trovano ampia applicazione nelle formulazioni come emulsioni (include microemulsioni) e liposomi. Il modo più comune per classificare e fare una graduatoria delle proprietà di molti tipi diversi di tensioattivi, sia naturali sia sintetici, è l'uso del bilancio idrofilo/lipofilo (HLB). La natura del gruppo idrofilo (noto anche come "testa") fornisce il mezzo più utile per categorizzare i diversi tensioattivi usati nelle formulazioni (Rieger, in "Pharmaceutical Dosage Forms", Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

Se la molecola di tensioattivo non è ionizzata, è classificata come tensioattivi non ionico. I tensioattivi non ionici trovano ampia applicazione in prodotti farmaceutici e cosmetici e sono utilizzabili in un ampio intervallo di valori di pH. I loro valori generali di HLB variano da 2 a circa 18 a seconda della loro struttura. I tensioattivi non ionici includono esteri non ionici come etilene glicol esteri, propilene glicol esteri, gliceril esteri, poligliceril esteri, esteri del sorbitano, esteri di saccarosio, ed esteri etossilati. Alcanolammidi ed esteri non ionici come etossilati di acidi grassi, alcoli propossilati e polimeri a blocchi etossilati/propossilati sono inoltre inclusi in questa classe. I tensioattivi

di poliossietilene sono i membri più comuni della classe dei tensioattivi non ionici.

Se la molecola di tensioattivo reca una carica negativa quando viene disciolta o dispersa in acqua, il tensioattivo è classificato come anionico. I tensioattivi anionici includono carbossilati come saponi, acil lattilati, acil ammidi di amminoacidi, esteri dell'acido solforico come alchil solfati e alchil solfati etossilati, solfonati come alchil benzen solfonati, acil isotionato, acil taurati e solfosuccinati, e fosfati. I membri più importanti della classe dei tensioattivi anionici sono gli alchil solfati e i saponi.

Se la molecola di tensioattivo reca una carica positiva quando viene disciolta o dispersa in acqua, il tensioattivo è classificato come cationico. I tensioattivi cationici includono sali di ammonio quaternario e ammine etossilate. I sali di ammonio quaternario sono i membri più usati di questa classe.

Se la molecola di tensioattivo ha la capacità di recare una carica positiva o negativa, il tensioattivo è classificato come anfotero. I tensioattivi anfoteri includono derivati dell'acido acrilico, alchilammidi sostituite, N-alchil betaine e fosfatidi.

L’uso di tensioattivi in prodotti, formulazioni e in emulsioni farmaceutici è stato revisionato (Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285).

L’iRNA per uso nei metodi dell’invenzione può essere fornito anche come formulazione micellare. Le “micelle” sono definite nella

presente come un tipo particolare di assemblaggio molecolare in cui le molecole anfipatiche sono disposte in una struttura sferica in modo che tutte le porzioni idrofobiche delle molecole siano dirette verso l'interno, lasciando le porzioni idrofile a contatto con la fase acquosa circostante. La disposizione opposta esiste se l'ambiente è idrofobico.

Una formulazione micellare mista idonea per il rilascio attraverso membrane transdermiche può essere preparata miscelando una soluzione acquosa della composizione di siRNA, un alchil solfato da C_8 a C_{22} di metallo alcalino e un composto che forma micelle. Composti che formano micelle esemplari includono lecitina, acido ialuronico, sali farmaceuticamente accettabili dell'acido ialuronico, acido glicolico, acido lattico, estratto di camomilla, estratto di cetriolo, acido oleico, acido linoleico, acido linolenico, monooleina, monooleati, monolaurati, olio di boraggine, olio di enagra, mentolo, triidrossi osso colanil glicina e suoi sali farmacueticamente accettabili, glicerina, poliglicerina, lisina, polilisina, trioleina, esteri di poliossietilene e loro analoghi, polidocanol alchil eteri e loro analoghi, chenodeossicolato, deossicolato e loro miscele. I composti che formano micelle possono essere aggiunti allo stesso tempo o dopo l'aggiunta dell'alchil solfato di metallo alcalino. Micelle miste si formeranno con sostanzialmente qualsiasi tipo di miscelazione degli ingredienti,ma miscelazione vigorosa al fine di produrre micelle di dimensioni inferiori.

In un metodo è preparata una prima composizione micellare che contiene la composizione di siRNA e almeno un alchil solfato di

metallo alcalino. La prima composizione micellare è quindi miscelata con almeno tre composti che formano micelle per formare una composizione micellare mista. In un altro metodo, la composizione micellare è preparata miscelando la composizione di siRNA, l'alchil solfato di metallo alcalino e almeno uno dei composti che formano micelle, seguita dall'aggiunta dei restanti composti che formano micelle, con miscelazione vigorosa.

Fenolo e/o m-cresolo possono essere aggiunti alla composizione micellare mista per stabilizzare la formulazione e proteggere dalla crescita batterica. In alternativa, fenolo e/o m-cresolo possono essere aggiunti con gli ingredienti che formano le micelle. Può essere aggiunto anche un agente isotonico come glicerina dopo la formazione della composizione micellare mista.

Per il rilascio della formulazione micellare come spray, la formulazione può essere posta in un erogatore di aerosol, e l'erogatore viene caricato con un propellente. Il propellente, che è sotto pressione, è in forma liquida nell'erogatore. Il rapporto degli ingredienti è regolato in modo che le fasi acquosa e del propellente diventino una sola, cioè vi è una fase. Se vi sono due fasi, è necessario agitare l'erogatore prima di erogare una porzione del contenuto, ad es., attraverso una valvola dosatrice. La dose erogata dell'agente farmaceutica viene espulsa dalla valvola dosatrice in uno spray fine.

I propellenti includono clorofluorocarburi contenenti idrogeno, fluorocarburi contenenti idrogeno, dimetil etere e dietil etere. In

determinate forme di realizzazione può essere usato HFA 134a (1,1,1,2 tetrafluoroetano).

Le concentrazioni specifiche degli ingredienti essenziali può essere determinata attraverso sperimentazione relativamente semplice. Per l'assorbimento attraverso le cavità orali, è spesso desiderabile aumentare, ad es., duplicare o triplicare, il dosaggio per l'iniezione o la somministrazione attraverso il tratto gastrointestinale.

B. Particelle lipidiche

Gli iRNA, ad es., dsRNA dell'invenzione possono essere completamente incapsulati in una formulazione lipidica, ad es., una LNP o altra particella di acido nucleico-lipide.

Come usato nella presente, il termine "LNP" si riferisce a una particella acido nucleico-lipide stabile. Le LNP contengono un lipide cationico, un lipide non cationico, e un lipide che impedisce l'aggregazione della particella (ad es., un coniugato PEG-lipide). Le LNP sono estremamente utili per applicazioni sistemiche, perché mostrano durate di vita nella circolazione prolungate in seguito a iniezione endovenosa (i.v.) e si accumulano su diti distali (ad es., siti fisicamente separati dal sito di somministrazione). Le LNP includono "pSPLP," che includono un complesso di agente condensante-acido nucleico incapsulato come presentato nella pubblicazione PCT n. WO 00/03683. Le particelle della presente invenzione hanno tipicamente un diametro da circa 50 a circa 150 nm, più tipicamente da circa 60 nm a circa 130 nm, più tipicamente da circa 70 nm a circa 110 nm, il più

tipicamente da circa 70 nm a circa 90 nm, e sono sostanzialmente atossiche. Inoltre gli acidi nucleici quando presenti nelle particelle acido nucleico-lipide della presente invenzione sono resistenti in soluzione acquosa alla degradazione con una nucleasi. Particelle acido nucleico-lipide e loro metodi di preparazione sono divulgati in, ad es., nei brevetti US n. 5,976,567; 5,981,501; 6,534,484; 6,586,410; 6,815,432; pubblicazione US n. 2010/0324120 e pubblicazione PCT n. WO 96/40964.

In una implementazione, il rapporto lipide su farmaco (rapporto massa/massa) (ad es., rapporto lipide su dsRNA) sarà nell'intervallo da circa 1:1 a circa 50:1, da circa 1:1 a circa 25:1, da circa 3:1 a circa 15:1, da circa 4:1 a circa 10:1, da circa 5:1 a circa 9:1, o da circa 6:1 a circa 9:1. I valori intermedi rispetto agli intervalli sopra recitati sono anch'essi contemplati come parte dell'invenzione.

Il lipide cationico può essere per esempio N,N-dioleil-N,N-dimetilammonio cloruro (DODAC), N,N-distearil-N,N-dimetilammonio bromuro (DDAB), N-(I -(2,3-dioleoilossi)propil)-N,N,N-trimetilammonio cloruro (DOTAP), N-(I -(2,3-dioleilossi)propil)-N,N,N-trimetilammonio cloruro (DOTMA), N,N-dimetil-2,3-dioleilossi)propilammina (DODMA), 1,2-DiLinoleilossi-N,N-dimetilamminopropano (DLinDMA), 1,2-Dilinolenilossi-N,N-dimetilamminopropano (DLenDMA), 1,2-Dilinoleilcarbamoilossi-3-dimetilamminopropano (DLin-C-DAP), 1,2-Dilinoleiossi-3-(dimetilammino)acetossipropano (DLin-DAC), 1,2-Dilinoleiossi-3-morfolinopropano (DLin-MA), 1,2-Dilinoleoil-3-

dimetilamminopropano (DLinDAP), 1,2-Dilinoleiltio-3-dimetilamminopropano (DLin-S-DMA), 1-Linoleoil-2-linoleilossi-3-dimetilamminopropano (DLin-2-DMAP), 1,2-Dilinoleilossi-3-trimetilamminopropano sale cloruro (DLin-TMA.Cl), 1,2-Dilinoleoil-3-trimetilamminopropano sale cloruro (DLin-TAP.Cl), 1,2-Dilinoleilossi-3-(N-metilpiperazino)propano (DLin-MPZ), o 3-(N,N-Dilinoleilammino)-1,2-propanodiolo (DLinAP), 3-(N,N-Dioleilammino)-1,2-propanodio (DOAP), 1,2-Dilinoleilosso-3-(2-N,N-dimetilammino)etossipropano (DLin-EG-DMA), 1,2-Dilinolenilossi-N,N-dimetilamminopropano (DLinDMA), 2,2-Dilinoleil-4-dimetilamminometil-[1,3]-diossolano (DLin-K-DMA) o loro analoghi, (3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-ottadeca-9,12-dienil)tetraidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]diossol-5-ammina (ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-eptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il 4-(dimetilamina)butanoato (MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(bis(2-idrossidodecil)ammino)etil)(2-idrossidodecil)ammino)etil)piperazin-1-il)etilazanediil)didodecan-2-olo (Tech G1), o una loro miscela. Il lipide cationico può comprendere da circa 20 mol % a circa 50 mol % o circa 40 mol % del lipide totale presente nella particella.

In un'altra implementazione, il composto 2,2-Dilinoleil-4-dimetilamminoetil-[1,3]-diossolano può essere usato per preparare nanoparticelle di lipide-siRNA. La sintesi di 2,2-Dilinoleil-4-dimetilamminoetil-[1,3]-diossolano è descritta nella domanda di brevetto statunitense numero 61/107,998 depositata il 23 ottobre 2008, che è incorporata nella presente per riferimento.

In una implementazione, la particella di lipide-siRNA include il 40% di 2, 2-Dilinoleil-4-dimetilamminoetil-[1,3]-diossolano: 10% di DSPC: 40% di colesterolo: 10% di PEG-C-DOMG (mole percento) con una dimensione delle particelle di 63,0 ± 20 nm e un rapporto siRNA/lipide di 0,027.

Il lipide ionizzabile/non cationico può essere un lipide anionico o un lipide neutro incluso, ma non limitato a, distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerolo (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerolo (DPPG), dioleoil-fosfatidiletanolammina (DOPE), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), palmitoiloleoilfosfatidiletanolammina (POPE), dioleoil-fosfatidiletanolammina 4-(N-maleimidometil)-cicloesan-1- carbossilato (DOPE-mal), dipalmitoil fosfatidil etanolammina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolammina (DMPE), distearoil-fosfatidil-etanolammina (DSPE), 16-O-monometile PE, 16-O-dimetile PE, 18-1 -trans PE, 1 -stearoil-2-oleoil- fosfatidiletanolammina (SOPE), colesterolo, o una loro miscela. Il lipide non cationico può essere da circa 5 mol % a circa 90 mol %, circa 10 mol %, o circa 58 mol % se è incluso colesterolo, del lipide totale presente nella particella.

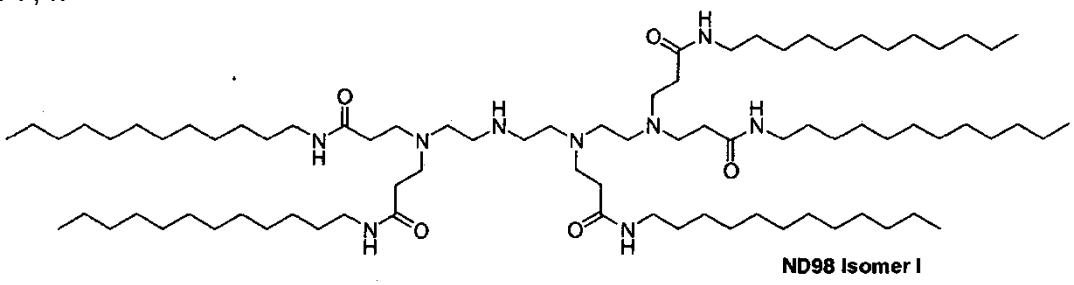
Il lipide coniugato che inibisce l’aggregazione delle particelle può essere, per esempio un polietilen glicole(PEG)-lipide incluso, senza limitazione un PEG-diacilglicerolo (DAG), un PEG-dialchilossipropile (DAA), un PEG-fosfolipide, una PEG-ceramide (Cer), o una loro

miscela. Il coniugato PEG-DAA può essere, per esempio un PEG-dilaurilossipropil (Ci_2), un PEG-dimiristilossipropile (Ci_4), un PEG-dipalmitilossipropile (Ci_6), o un PEG- distearilossipropile ($C]_8$). Il lipide coniugato che impedisce l'aggregazione delle particelle può essere da 0 mol % a circa 20 mol % o circa 2 mol % del lipide totale presente nella particella.

In alcune implementazioni, la particella acido nucleico-lipide include inoltre colesterolo, ad es., circa da 10 mol % a circa 60 mol % o circa 48 mol % del lipide totale presente nella particella.

In una implementazione, il lipidoide ND98·4HCl (MW 1487) (si veda ladomanda di brevetto US n. 12/056,230, depositata il 26/3/2008 che è incorporata nella presente per riferimento), colesterolo (Sigma-Aldrich), e PEG-Ceramide C16 (Avanti Polar Lipids) possono essere usati per preparare nanoparticelle lipide-dsRNA (cioè particelle LNP01). Soluzioni madre di ciascuno in etanolo possono essere preparate nel modo seguente: ND98, 133 mg/ml; colesterolo, 25 mg/ml, PEG-Ceramide C16, 100 mg/ml. Le soluzioni madre di ND98, colesterolo, e PEG-Ceramide C16 possono essere quindi combinate in un rapporto molare di, ad es., 42:48:10 molar ratio. La soluzione di lipidi combinati può essere miscelata con vari dsRNA (ad es., in acetato di sodio a pH 5) in modo che la concentrazione finale di etanolo sia circa 35-45% e la concentrazione finale di acetato di sodio sia circa 100-300 mM. Le nanoparticelle di lipide-dsRNA si formano tipicamente spontaneamente alla miscelazione. A seconda della distribuzione desiderata delle

particelle, la miscela di nanoparticelle risultante può essere estrusa attraverso una membrana di policarbonato (ad es., soglia di 100 nm) usando per esempio un estrusore thermobarrel, come un estrusore Lipex (Northern Lipids, Inc). In alcuni casi, la fase di estrusione può essere omessa. La rimozione dell'etanolo e lo scambio simultaneo del tampone possono essere realizzati, per esempio, mediante dialisi o filtrazione di flusso tangenziale. Il tampone può essere scambiato per esempio con salina tamponata con fosfati (PBS) a circa pH 7, ad es., circa pH 6,9, circa pH 7,0, circa pH 7,1, circa pH 7,2, circa pH 7,3, o circa pH 7,4.



Formula 1

"Isomer" = isomero

Le formulazioni LNP01 sono descritte, ad es., nella pubblicazione della domanda internazionale n. WO 2008/042973.

Ulteriori formulazioni esemplari di lipide-dsRNA sono descritte nella Tabella A.

Tabella A.

	Lipide ionizzabile/cationico	**Lipide cationico/non cationico** **Coniugato lipide/colesterolo/PEG-lipide** **Rapporto lipide:siRNA**
LNP-1	1,2-Dilinolenilossi-N,N-dimetilamminopropano (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/colesterolo/PEG-cDMA (57,1/7,1/34,4/1,4) lipide:siRNA ~ 7:1
2-XTC	2,2-Dilinoleil-4-dimetilamminoetil-[1,3]-diossolano (XTC)	XTC/DPPC/colesterolo/PEG-cDMA 57,1/7,1/34,4/1,4 lipide:siRNA ~ 7:1
LNP05	2,2-Dilinoleil-4-dimetilamminoetil-[1,3]-diossolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterolo/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 lipide:siRNA ~ 6:1
LNP06	2,2-Dilinoleil-4-dimetilamminoetil-[1,3]-diossolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterolo/PEG-DMG 57,5/7,5/31,5/3,5 lipide:siRNA ~ 11:1

LNP07	2,2-Dilinoleil-4-dimetilamminoetil-[1,3]-diossolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterolo/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, lipide:siRNA ~ 6:1
LNP08	2,2-Dilinoleil-4-dimetilamminoetil-[1,3]-diossolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterolo/PEG-DMG 60/7,5/31/1,5, lipide:siRNA ~ 11:1
LNP09	2,2-Dilinoleil-4-dimetilamminoetil-[1,3]-diossolano (XTC)	XTC/DSPC/colesterolo/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Lipide:siRNA 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-dimetil-2,2-di((9Z,12Z)-ottadeca-9,12-dienil)tetraidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]diossol-5-ammina (ALN100)	ALN100/DSPC/colesterolo/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Lipide:siRNA 10:1
LNP11	(6Z,9Z,28Z,31Z)-eptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il 4-(dimetilammino)butanoato (MC3)	MC-3/DSPC/colesterolo/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Lipide:siRNA 10:1

LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(bis(2-idrossidodecil)ammino)etil)(2-idrossidodecil)ammino)etil)piperazin-1-il)etilazanediil)didodecan-2-olo (Tech G1)	Tech G1/DSPC/colesterolo/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Lipide:siRNA 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Col/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Lipide:siRNA: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DMG 40/15/40/5 Lipide:siRNA: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4,5/0,5 Lipide:siRNA: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Lipide:siRNA: 7:1

LNP17	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DSG 50/10/38,5/1,5 Lipide:siRNA: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DMG 50/10/38,5/1,5 Lipide:siRNA: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DMG 50/10/35/5 Lipide:siRNA: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Col/PEG-DPG 50/10/38,5/1,5 Lipide:siRNA: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Col/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 Lipide:siRNA: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Col/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 Lipide: siRNA: 10:1

DSPC: distearoilfosfatidilcolina

DPPC: dipalmitoilfosfatidilcolina

PEG-DMG: PEG-didimiristoil glicerolo (C14-PEG, o PEG-C14) (PEG con peso molecolare medio di 2000)

PEG-DSG: PEG-distyril glicerolo (C18-PEG, o PEG-C18) (PEG con peso molecolare medio di 2000)

PEG-cDMA: PEG-carbamoil-1,2-dimiristilossipropilammina (PEG con peso molecolare medio di 2000)

LNP (1,2-Dilinolenilossi-N,N-dimetilamminopropano (DLinDMA)) comprendenti formulazioni sono descritte nella pubblicazione internazionale n. WO2009/127060, depositata il 15 aprile 2009.

Formulazioni comprendenti XTC sono descritte, ad es., nella domanda di brevetto US provvisoria n. di serie 61/148,366, depositata il 29 gennaio 2009; nella domanda di brevetto US provvisoria n. di serie 61/156,851, depositata il 2 marzo 2009; nella domanda di brevetto US provvisoria n. di serie depositata il 10 giugno 2009; nella domanda di brevetto US provvisoria n. di serie 61/228,373, depositata il 24 luglio 2009; nella domanda di brevetto US provvisoria n. di serie 61/239,686, depositata il 3 settembre 2009, e nella domanda internazionale n. PCT/US2010/022614, depositata il 29 gennaio 2010.

Formulazioni comprendenti MC3 sono descritte, ad es., in pubblicazione US n. 2010/0324120, depositata il 10 giugno 2010.

Formulazioni comprendenti ALNY-100 sono descritte, ad es., nella domanda di brevetto internazionale numero PCT/US09/63933, depositata il 10 novembre 2009.

Formulazioni comprendenti C12-200 sono descritte nella domanda US provvisoria n. di serie 61/175,770, depositata il 5 maggio 2009 e nella domanda internazionale n. PCT/US10/33777, depositata il 5 maggio 2010.

Sintesi di lipidi ionizzabili/cationici

Qualsiasi dei composti, ad es., lipidi cationici e simili, usati nelle particelle di acido nucleico-lipide possono essere preparati mediante tecniche note di sintesi organica, inclusi i metodi descritti in maggiore dettaglio negli Esempi. Tutti i sostituenti sono come definiti salvo altrimenti indicato.

"Alchile" significa idrocarburo alifatico saturo, a catena lineare o ramificata, ciclico o non ciclico, contenente da 1 a 24 atomi di carbonio. Alchili saturi a catena lineare rappresentativi includono metile, etile, n-propile, n-butile, n-pentile, n-esile, e simili; mentre alchili saturi a catena ramificata includono isopropile, sec-butile, isobutile, terz-butile, isopentile, e simili. Alchili saturi ciclici rappresentativi includono ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, e simili; mentre alchili insaturi ciclici includono ciclopentenile e cicloesenile, e simili.

"Alchenile" significa un alchile, come definito sopra, contenente almeno un doppio legame tra atomi di carbonio adiacenti. Gli alchenili includono isomeri sia cis sia trans. Alchenili a catena lineare e ramificati rappresentativi includono etilenile, propilenile, 1-butenile, 2-butenile, isobutilenile, 1-pentenile, 2-pentenile, 3-metil-1-butenile, 2-metil-2-butenile, 2,3-dimetil-2-butenile, e simili.

“Alchinile” significa qualsiasi alchile o alchenile, come definito sopra, che contiene inoltre almeno un triplo legame tra atomi di carbonio adiacenti. Alchinili a catena lineare e ramificati rappresentativi includono acetilenile, propinile, 1-butinile, 2-butinile, 1-pentinile, 2-pentinile, 3-metil-1 butinile, e simili.

“Acile” significa un alchile, alchenile, o alchinile in cui il carbonio nel punto di attacco p sostituito con un gruppo osso, come definito di seguito. Per esempio, -C(=O)alchile, -C(=O)alchenile, e -C(=O)alchinile sono gruppi acile.

“Eterociclo” significa un anello eterociclico monociclico da 5 a 7 elementi, o biciclico da 7 a 10 elementi che è saturo, insaturo o aromatico, e che contiene da 1 o 2 eteroatomi selezionati indipendentemente tra azoto, ossigeno e zolfo, e in cui gli eteroatomi di azoto e zolfo possono essere facoltativamente ossidati, e l'eteroatomo di azoto può essere facoltativamente quaternizzato, inclusi anelli biciclici in cui qualsiasi degli eterocicli sopra è fuso a un anello benzenico. L’eterociclo può essere attaccato attraverso un eteroatomo un atomo di carbonio. Gli eterocicli includono eteroarili come definiti sotto. Gli eterocicli includono morfolinile, pirrolidinonile, pirrolidinile, piperidinile, piperizinile, idantoinile, valerolattamile, ossiranile, ossetanile, tetraidrofuranile, tetraidropiranile, tetraidropiridinile, tetraidroprimidinile, tetraidrotiofenile, tetraidrotiopiranile, tetraidropirimidinile, tetraidrotiofenile e tetraidrotiopiranile e simili.

Le espressioni "alchile facoltativamente sostituito”, "alchenile facoltativamente sostituito", “alchinile facoltativamente sostituito", "acile facoltativamente sostituito", e "eterociclo facoltativamente sostituito" significa che, quando sostituito, almeno un atomo di idrogeno è sostituito con un sostituente. Nel caso di un sostituente osso (=O) due atomi di idrogeno sono sostituiti. A questo proposito, i sostituenti includono osso, alogeno, eterociclo, -CN, -ORx, NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, -SOnRx e -SOnNRxRy, in cui n è 0, 1 o 2, Rx e Ry sono uguali o diversi e indipendentemente idrogeno, alchile o eterociclo, e ciascuno tra detti sostituenti alchile ed eterociclico può essere ulteriormente sostituito con uno o più tra osso, alogeno, -OH, -CN, alchile, -ORx, eterocicle, -NRxRy, -NRxC(=O)Ry, -NRxSO2Ry, -C(=O)Rx, -C(=O)ORx, -C(=O)NRxRy, -SOnRx e -SOnNRxRy.

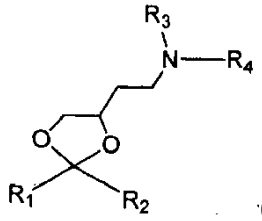
“Alogeno” significa fluoro, cloro, bromo e iodo.

In alcune implementazioni, i metodi descritti possono richiedere l’uso di gruppi protettivi. La metodologia dei gruppi protettivi è assai nota al tecnico del ramo (vedere ad esempio,Protective Groups in Organic Synthesis, Green, T.W. et. al., Wiley-Interscience, New York City, 1999). In breve, gruppi protettivi nel contesto di questa invenzione sono qualsiasi gruppo che riduce o elimina reattività indesiderata di un gruppo funzionale. Un gruppo protettivo può essere aggiunto a un gruppo funzionale per mascherare la sua reattività durante certe reazioni e poi rimosso per rivelare il gruppo funzionale originale. In

alcune forme di realizzazione è usato un "gruppo protettivo di alcol". Un “gruppo protettivo di alcol” è qualsiasi gruppo che diminuisce o elimina reattività indesiderata di un gruppo funzionale alcol. Gruppi protettivi possono essere aggiunti e rimossi usando tecniche note nell’arte.

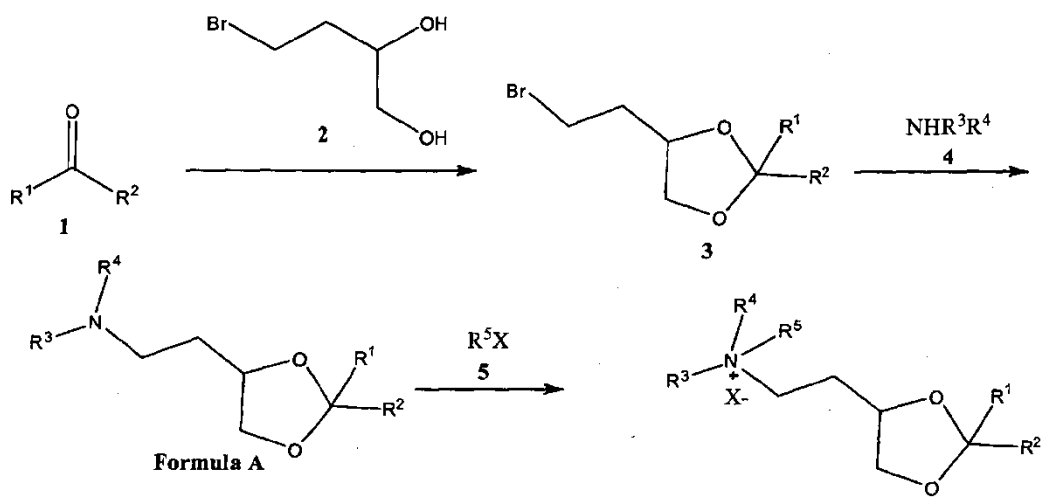
Sintesi di Formula A

In alcune implementazioni, le particelle di acido nucleico-lipide dell’invenzione sono formulate usando un lipide cationico di formula A:



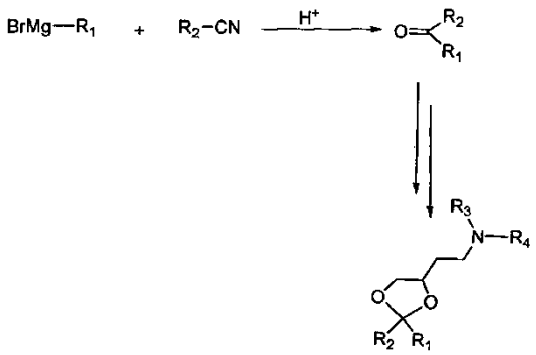
dove R1 e R2 sono indipendentemente alchile, alchenile o alchinile, ciascuno può essere facoltativamente sostituito, e R3 e R4 sono indipendentemente alchile inferiore o R3 e R4 possono essere uniti per formare un anello eterociclico facoltativamente sostituito. In alcune implementazioni, il lipide cationico è XTC (2,2-Dilinoleil-4-dimetilamminoetil-[1,3]-diossolano). In generale, il lipide di formula A sopra può essere prodotto attraverso i seguenti Schemi di Reazione 1 o 2, in cui tutti i sostituenti sono come definito, salvo altrimenti indicato.

Schema 1



Lipide A, dove R1 e R2 sono indipendentemente alchile, alchenil o alchinile, ciascuno può essere facoltativamente sostituito, e R3 e R4 sono indipendentemente alchile inferiore o R3 e R4 possono essere uniti per formare un anello eterociclico facoltativamente sostituito, può essere preparato secondo lo Schema 1. Chetone 1 e Bromuro 2 possono essere acquistati o preparati secondo metodi noti ai tecnici del ramo. La reazione di 1 e 2 produce il chetale 3. Il trattamento del chetale 3 con l'ammina 4 produce i lipidi di formula A. I lipidi di formula A possono essere convertiti nel sale di ammonio corrispondente con un sale organico di formula 5, dove X è un controione anionico selezionato tra alogeno, idrossido fosfato, solfato e simili.

Schema 2



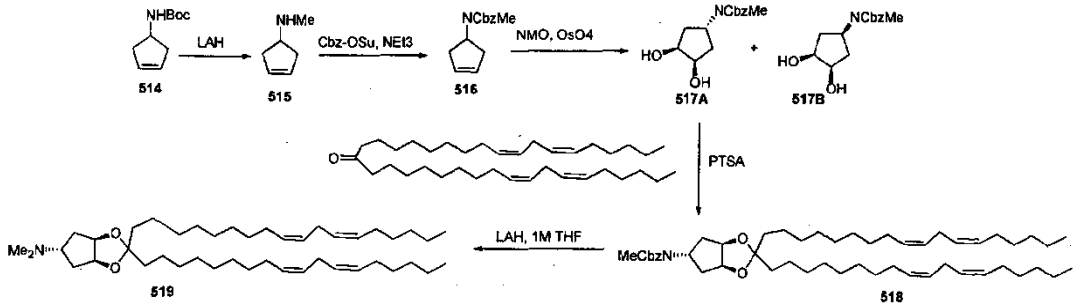
In alternativa, il materiale di partenza chetone 1 può essere preparato secondo lo Schema 2. Il reagente di Grignard 6 e il cianuro 7 possono essere acquistati o preparati secondo metodi noti ai tecnici del ramo. La reazione di 6 e 7 produce il chetone 1. La conversione del chetone 1 nei lipidi corrispondenti di formula A è come descritta nello Schema 1.

Sintesi di MC3

La preparazione di DLin-M-C3-DMA *(i.e.,* (6Z,9Z,28Z,31Z)-eptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il 4-(dimetilammino)butanoato) era la seguente. Una soluzione di (6Z,9Z,28Z,31Z)-eptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-ol (0,53 g), acido 4-N,N-dimetilamminobutirrico cloridrato (0,51 g), 4-N,N-dimetilamminopiridina (0,61g) e 1-etil-3-(3-dimetilamminopropil)carbodiimmide cloridrato (0,53 g) in diclorometano (5 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La soluzione è stata lavata con acido cloridrico diluito seguito da bicarbonato di sodio acquoso. Le frazioni organiche sono state essiccate su solfato di magnesio anidro, filtrate e il solvente rimosso su un evaporatore rotante. Il residuo è stato fatto passare attraverso una colonna di gel di silice (20 g) usando un gradiente di eluizione di

metanolo 1-5%/diclorometano. Le frazioni contenenti il prodotto purificato sono state combinate e il solvente rimosso, producendo un olio incolore (0,54 g). *Sintesi di ALNY-100*

La sintesi del chetale 519 [ALNY-100] è stata realizzata usando il seguente schema 3:



Sintesi di 515

A una sospensione in agitazione di LiAlH4 (3,74 g, 0,09852 mol) in 200 ml di THF anidro in un RBF a due colli (1L), è stata aggiunta una soluzione di 514 (10g, 0,04926mol) in 70 mL di THF lentamente a 0°C sotto atmosfera di azoto. Dopo aver completato l'aggiunta, la miscela di reazione è stata riscaldata a temperatura ambiente e quindi riscaldata a reflusso per 4 ore. Il progresso della reazione è stato monitorato mediante TLC. Dopo completamento della reazione (mediante TLC) la miscela è stata raffreddata a 0°C e sottoposta a quenching con aggiunta prudente di soluzione satura di Na2SO4. La miscela di reazione è stata agitata per 4 h a temperatura ambiente e rimossa per filtrazione. Il residuo è stato lavato bene con THF. Il filtrato e i lavaggi sono stati miscelati e diluiti con 400 mL di diossano e 26 mL di HCl conc. e agitati per 20 minuti a temperatura ambiente. Le sostanze volatili sono state eliminate mediante strippaggio sottovuoto a

dare il sale cloridrato di 515 come solido bianco. Resa: 7,12 g 1H-NMR (DMSO, 400MHz): δ= 9.34 (ampio, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 5H).

Sintesi di 516

A una soluzione in agitazione del composto 515 in 100 mL di DCM anidro in un RBF da 250 mL a due colli, è stato aggiunto NEt3 (37,2 mL, 0,2669 mol) e raffreddato a 0°C sotto atmosfera di azoto. Dopo una lenta aggiunta di N-(benzilossi-carbonilossi)-succinimmide (20 g, 0,08007 mol) in 50 mL di DCM anidro, la miscela di reazione è stata lasciata riscaldarsi a temperatura ambiente. Dopo completamento della reazione (2-3 h mediante TLC) la miscela è stata lavata in successione con HCl 1N (1 x 100 mL) e soluzione satura di NaHCO3 (1 x 50 mL). Lo strato organico è stato quindi essiccato su Na2SO4 anidro e il solvente è stato fatto evaporare a dare il materiale grezzo che è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice a dare 516 come massa collosa. Resa: 11g (89%). 1H-NMR (CDCl3, 400MHz): δ = 7.36-7.27(m, 5H), 5.69 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (br., 1H) 2.74 (s, 3H), 2.60(m, 2H), 2.30-2.25(m, 2H). LC-MS [M+H] -232.3 (96.94%).

Sintesi di 517A e 517B

Il ciclopentene 516 (5 g, 0,02164 mol) è stato sciolto in una soluzione di 220 mL di acetone e acqua (10:1) in un RBF a singolo collo da 500 mL e a questa è stato aggiunto N-metil morfolino-N-ossido (7,6 g, 0,06492 mol) seguito da 4,2 mL di una soluzione al 7,6% di OsO4 (0,275 g, 0,00108 mol) in terz-butanolo a temperatura ambiente. Dopo

completamento della reazione (~ 3 h) la miscela è stata sottoposta a quenching con aggiunta di Na2SO3 solido e la miscela risultante è stata agitata per 1,5 h a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata diluita con DCM (300 mL) e lavata con acqua (2 x 100 mL) seguita da soluzione satura di NaHCO3 (1 x 50 mL), acqua (1 x 30 mL) e infine con salamoia (1 x 50 mL). La fase organica è stata essiccata su Na2SO4 anidro e il solvente è stato rimosso sottovuoto. La purificazione cromatografica su colonna di gel di silice del materiale grezzo ha prodotto una miscela di diasteromeri, che sono stati separati mediante HPLC prep.

Resa: - 6 g di grezzo

517A - Picco-1 (solido bianco), 5.13 g (96%). 1H-NMR (DMSO, 400MHz): δ= 7.39-7.31(m, 5H), 5.04(s, 2H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.48-4.47(d, 2H), 3.94-3.93(m, 2H), 2.71(s, 3H), 1.72-1.67(m, 4H). LC-MS - [M+H]-266.3, [M+NH4 +]-283.5 presente, HPLC-97.86%. Stereochimica confermata mediante raggi X.

Sintesi di 518

Usando una procedura analoga a quella descritta per la sintesi del composto 505, il composto 518 (1,2 g, 41%) è stato ottenuto come olio incolore. 1H-NMR (CDC13, 400MHz): δ= 7.35-7.33(m, 4H), 7.30-7.27(m, 1H), 5.37-5.27(m, 8H), 5.12(s, 2H), 4.75(m,1H), 4.58-4.57(m,2H), 2.78-2.74(m,7H), 2.06-2.00(m,8H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.62(m, 4H), 1.48(m, 2H), 1.37-1.25(br m, 36H), 0.87(m, 6H). HPLC-98.65%.

Procedura generale per la sintesi del Composto 519

Una soluzione del composto 518 (1 eq) in esano (15 mL) è stata aggiunta goccia a goccia a una soluzione ghiacciata di LAH in THF (1 M, 2 eq.). Dopo completa aggiunta, la miscela è stata riscaldata a40°C per 0,5 h e quindi raffreddata nuovamente su un bagnetto in ghiaccio. La miscela è stata delicatamente idrolizzata con Na2SO4 acquoso saturo quindi filtrata attraverso celite e ridotta a un olio. La cromatografia su colonna ha fornito 519 puro (1,3 g, 68%) che è stato ottenuto come olio incolore. 13C NMR δ = 130.2, 130.1 (x2), 127.9 (x3), 112.3, 79.3, 64.4, 44.7, 38.3, 35.4, 31.5, 29.9 (x2), 29.7, 29.6 (x2), 29.5 (x3), 29.3 (x2), 27.2 (x3), 25.6, 24.5, 23.3, 226, 14.1; MS elettrospray (+ve): Peso molecolare di C44H80NO2 (M + H)+ Calc. 654,6, trovato 654,6.

Le formulazioni preparate mediante il metodo standard o senza estrusione possono essere caratterizzate in modo simile. Per esempio, le formulazioni sono tipicamente caratterizzate mediante ispezione visiva. Dovrebbero essere soluzioni traslucide biancastre prive di aggregati o di sedimento. La dimensione delle particelle e la distribuzione dimensionale delle particelle delle nanoparticelle lipidiche possono essere misurate mediante diffrazione della luce, usando per esempio un Zetasizer Nano ZS Malvern (Malvern, USA). Le particelle dovrebbero essere di dimensione di circa 20-300 nm, come 40-100 nm. La distribuzione dimensionale delle particelle dovrebbe essere unimodale. La concentrazione totale di dsRNA nella formulazione,

nonché nella frazione intrappolata, è stimata usando un saggio di esclusione di colorante. Un campione del dsRNA formulato può essere incubato con un colorante che lega RNA, come Ribogreen (Molecular Probes) in presenza o assenza di un tensioattivo che disgrega la formulazione, ad es. Triton-X100 allo 0,5%. Il dsRNA totale nella formulazione può essere determinato attraverso il segnale dal campione contenente il tensioattivo, rispetto a una curva standard. La frazione intrappolata è determinata sottraendo il contenuto di dsRNA "libero" (misurato dal segnale in assenza di tensioattivo) dal contenuto di dsRNA totale. Il dsRNA intrappolato percentuale è tipicamente >85%. Per formulazioni LNP, la dimensione delle particelle è almeno di 30 nm, almeno di 40 nm, almeno di 50 nm, almeno di 60 nm, almeno di 70 nm, almeno di 80 nm, almeno di 90 nm, almeno di 100 nm, almeno di 110 nm, e almeno di 120 nm. L'intervallo idoneo è tipicamente circa da 50 nm a circa almeno 110 nm, da circa almeno 60 nm a circa almeno 100 nm, o da circa almeno 80 nm a circa almeno 90 nm.

Le composizioni e formulazioni per la somministrazione orale includono polveri o granuli, microparticolati, nanoparticolati, sospensioni o soluzioni in acqua o mezzi non acquosi, capsule, capsule in gel, bustine, compresse o minicompresse. Addensanti, agenti aromatizzanti, diluenti, emulsionanti, adiuvanti della dispersione o leganti possono essere desiderabili. In alcune forme di realizzazione, le formulazioni orali sono quelli in cui i dsRNA presentati nell'invenzione sono somministrati in associazione a uno o più tensioattivi potenziatori della

penetrazione e chelanti. Tensioattivi idonei includono acidi grassi e/o loro esteri o sali, acidi biliari e/o loro sali. Acidi/sali biliari includono acido chenodeossicolico (CDCA) e acido ursodeossichenodeossicolico (UDCA), acido colico, acido deidrocolico, acido deossicolico, acido glucolico, acido glicolico, acido glicodeossicolico, acido taurocolico, acido taurodeossicolico, sodio tauro-24,25-diidro-fusidato e sodio glicodiidrofusidato. Acidi grassi idonei includono acido achidonico, acido undecanoico, acido oleico, acido laurico, acido caprilico, acido caprico, acido miristico, acido palmitico, acido stearico, acido linoleico, acido linolenico, dicaprato, tricaprato, monooleina, dilaurina, gliceril 1-monocaprato,1-dodecilazacicloeptan-2-one, una acilcarnitina, una acilcolina, o un monogliceride, un digliceride o un loro sale farmaceuticamente accettabile (ad es., sodico). In alcune forme di realizzazione, sono usate combinazioni di potenziatori della penetrazione, per esempio acidi/sali grassi in combinazione con acidi/sali biliari. Una combinazione esemplare è il sale sodico dell'acido laurico, acido caprico e UDCA. Ulteriori potenziatori della penetrazione includono poliossietilene-9-lauril etere, poliossietilene-20-cetil etere. I dsRNA presentati nell’invenzione possono essere rilasciati per via orale, in forma granulare incluse particelle liofilizzate mediante nebulizzazione o complessate per formare micro o nano particelle. Gli agenti che complessano i dsRNA includono poliamminoacidi; poliimmine; poliacrilati, polialchilacrilati, poliossietani, polialchilcianoacrilati; gelatine cationizzate, albumine, amidi, acrilati,

polietilenglicoli (PEG) e amidi; polialchilcianoacrilati, poliimmine derivatizzate con DEAE, polluani, cellulose e amidi. Agenti complessanti idonei includono chitosano, poli-L-lisina, poliistidina, poliornitina, polispermina, protammina, polivinilpiridina, politiodietilamminometiletilene P(TDAE), poliamminostirene (ad es., p-ammino), poli(metilcianoacrilato), poli(etilcianoacrilato), poli(butilcianoacrilato), poli(isobutilcianoacrilato), poli(isoesilcianoacrilato), DEAE-metacrilato, DEAE-esilacrilato, DEAE-acrilammide, DEAE-albumina e DEAE-destrano, polimetilacrilato, poliesilacrilato, poli(D,L-acido lattico), poli(DL-acido lattico-co-glicolico (PLGA), alginato, e polietileneglicole (PEG). Le formulazioni orali per dsRNA e la loro preparazione sono descritte nel dettaglio nel brevetto US 6,887,906, pubbl. US n. 20030027780, e nel brevetto US n. 6,747,014, ciascuno dei quali è incorporato nella presente per riferimento.

Le composizioni e formulazioni per la somministrazione parenterale, intraparenchimale (nel cervello), intratecale, intraventricolare o intraepatica possono includere soluzioni acquose sterili che possono contenere anche tamponi, diluenti, e altri additivi idonei come, ma non limitati a, potenziatori della penetrazione, composti trasportatori e altri trasportatori o eccipienti farmaceuticamente accettabili.

Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione includono, ma non sono limitate a, soluzioni, emulsioni e formulazioni

contenenti liposomi. Queste composizioni possono essere generate da una varietà di componenti che includono, ma non sono limitati a, liquidi preformati, solidi auto-emulsionanti e semi-solidi auto-emulsionanti. Sono particolarmente preferite le formulazioni che bersagliano il fegato quando si trattano disturbi epatici come carcinoma epatico.

Le formulazioni farmaceutiche della presente invenzione, che possono essere presentate opportunamente in forma posologica unitaria, possono essere preparate secondo tecniche convenzionali ben note nell'industria farmaceutica. Tali tecniche includono la fase di portare in associazione i principi attivi con il/i trasportatore/i o eccipiente/i. In generale, le formulazioni vengono preparate associando uniformemente e intimamente i principi attivi con trasportatori liquidi o trasportatori solidi finemente suddivisi o entrambi, e poi, se necessario, modellando il prodotto.

Le composizioni della presente invenzione possono essere formulate in qualsiasi di molte forme posologiche possibili come, ma senza limitazione, compresse, capsule, capsule in gel, sciroppi liquidi, gel molli, supposte e clisteri. Le composizioni della presente invenzione possono essere formulate anche come sospensioni in mezzi acquosi, non acquosi o misti. Le sospensioni acquose possono contenere inoltre sostanze che aumentano la viscosità della sospensione inclusi, per esempio, sodio carbossimetilcellulosa, sorbitolo, e/o destrano. La sospensione può contenere anche stabilizzanti.

C. Formulazioni aggiuntive

Emulsioni

Le composizioni della presente invenzione possono essere preparate e formulate come emulsioni. *Le emulsioni sono sistemi tipicamente eterogenei di un liquido disperso in un altro sotto forma di gocciole che solitamente superano 0,1µm di diametro (si veda, ad es.* Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems di Ansel, Allen, LV., Popovich NG., e Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8^{a} ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi et al., in Pharmaceutical Sciences di Remington, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301). Le emulsioni sono spesso sistemi bifasici comprendenti due fasi liquide immiscibili miscelate e disperse intimamente l'una nell'altra. In generale, le emulsioni possono essere della varietà acqua-in-olio (a/o) o olio-in-acqua (o/a). Quando una fase acquosa è finemente suddivisa e dispersa come piccole gocciole in una fase in massa oleosa, la composizione risultante è detta emulsione acqua-in-olio (a/o). In alternativa, quando una fase oleosa è finemente suddivisa e dispersa come piccole gocciole in una fase in massa acquosa, la composizione risultante è detta emulsione olio-in-acqua

(o/al). Le emulsioni possono contenere ulteriori componenti oltre alle fasi disperse, e il principio attivo che può essere presente come soluzione nella fase acquosa, nella fase oleosa o di per sé come fase separata. Eccipienti farmaceutici come emulsionanti, stabilizzanti, coloranti e antiossidanti possono essere inoltre presenti nelle emulsioni, secondo necessità. Le emulsioni farmaceutiche possono essere anche emulsioni multiple che sono composte da più di una fase, come per esempio nel caso di emulsioni olio-in-acqua-in-olio (o/a/o) e acqua-in-olio-in-acqua (a/o/a). Tali formulazioni complesse spesso forniscono alcuni vantaggi che le semplici emulsioni binarie non hanno. Le emulsioni multiple in cui singole gocciole di olio di una emulsione o/a racchiudono piccole gocciole di acqua costituiscono una emulsione a/o/a. Similmente un sistema di gocciole di olio racchiuse in globuli di acqua stabilizzate in una fase oleosa continua forniscono una emulsione o/a/o.

Le emulsioni sono caratterizzate da scarsa o nessuna stabilità termodinamica. Spesso la fase dispersa o discontinua dell'emulsione è ben dispersa nella fase esterna o continua e si mantiene in questa forma attraverso emulsionanti o la viscosità della formulazione. Una delle due fasi dell'emulsione può essere un semi-solido o un solido, come nel caso di basi e basi unguento e creme tipo emulsioni. Altri metodi per stabilizzare le emulsioni prevedono l'uso di emulsionanti che possono essere incorporati in una delle due fasi dell'emulsione. Gli emulsionanti possono essere classificati generalmente in quattro

categorie; tensioattivi sintetici, emulsionanti presenti in natura, basi da assorbimento e solidi finemente dispersi (si veda, ad es., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems di Ansel, Allen, LV., Popovich NG., e Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8^{a} ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

I tensioattivi sintetici, noti anche come agenti attivi sulla superficie, hanno trovato un'ampia applicabilità nella formulazione di emulsioni e sono stati revisionati in letteratura (si veda, ad es. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems di Ansel, Allen, LV., Popovich NG., e Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8^{a} ed.), New York, NY; Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di),1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199). I tensioattivi sono tipicamente anfifili e comprendono una porzione idrofila e una idrofobica. Il rapporto tra la natura idrofila e quella idrofobica del tensioattivo è stato chiamato bilancio idrofilo/lipofilo (HLB) ed è uno strumento prezioso per la categorizzazione e la selezione dei tensioattivi nella preparazione di formulazioni. I tensioattivi possono essere classificati in classi differenti in base alla natura del loro gruppo idrofilo: non ionici, anionici, cationici e anfoteri (si veda, ad es.

Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems di Ansel, Allen, LV., Popovich NG., e Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8ª ed.), New York, NYRieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285).

Emulsionanti presenti in natura usati nelle formulazioni in emulsione includono lanolina, cera d'api, fosfatidi, lecitina e acacia. Le basi da assorbimento possiedono proprietà idrofile in modo che possano assorbire acqua a formare emulsioni a/o e comunque mantenere la loro consistenza semi-solida, come lanolina anidra e petrolato idrofilo. I solidi finemente suddivisi sono stati usati anche come buoni emulsionanti specialmente in combinazione con tensioattivi in preparazioni viscose. Questi includono solidi inorganici polari, come idrossidi di metalli pesanti, argille non rigonfianti come bentonite, attapulgite, ectorite, caolino, montmorillonite, alluminio silicato colloidale e magnesio alluminio silicato colloidale, pigmenti e solidi non polari come carbonio o gliceril tristearato.

È inclusa nelle formulazioni in emulsione anche una grande varietà di materiali non emulsionanti e questa contribuisce alle proprietà delle emulsioni. Questi includono grassi, oli, cere, acidi grassi, alcoli grassi, esteri grassi, umettanti, colloidi idrofili, conservanti e antiossidanti (Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman,

Rieger e Banker (a cura di), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199).

I colloidi o idrocolloidi idrofili includono gomme presenti in natura e polimeri sintetici come polisaccaridi (per esempio acacia, agar, acido alginico, carragenina, gomma di guar, gomma karaya, e adragante), derivati della cellulosa (per esempio carbossimetilcellulosa e carbossipropilcellulosa) e polimeri sintetici (per esempio carbomer, esteri di cellulosa e carbossivinil polimeri). Questi si disperdono o si rigonfiano in acqua a formare soluzioni colloidali che stabilizzando le emulsioni formando forti film all'interfaccia attorno alle gocce della fase dispersa e aumentando la viscosità della fase esterna.

Poiché le emulsioni spesso contengono una serie di ingredienti come carboidrati, proteine, steroli e fosfatidi che possono facilmente sostenere la crescita di microbi, queste formulazioni spesso incorporano conservanti. Conservanti comunemente usati inclusi nelle formulazioni in emulsione includono metil parabene, propil parabene, sali di ammonio quaternario, cloruro di benzalconio, esteri dell'acido p-idrobenzoico e acido borico. Antiossidanti sono spesso aggiunti inoltre a formulazioni in emulsione per prevenire il deterioramento della formulazione. Gli antiossidanti usati possono liberare radicali liberi scavenger come tocoferoli, alchil gallati, idrossianisolo butilato, idrossitoluene butilato o agenti riducenti come acido ascorbico e sodio metabisolfito, e sinergici di antiossidanti come acido citrico, acido tartarico e lecitina.

L’applicazione di formulazioni in emulsione attraverso vie dermatologica, orale e parenterale e metodi per la loro produzione sono stati revisionati in letteratura (si veda, ad es. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems di Ansel, Allen, LV., Popovich NG., e Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8ª ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199). Le formulazioni in emulsione per il rilascio orale sono state diffusamente usate grazie alla facilità di formulazione nonché all'efficacia dal punto di vista dell’assorbimento e della biodisponibilità (si veda, ad es. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems di Ansel, Allen, LV., Popovich NG., e Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8ª ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199). Lassativi a base di oli minerali, vitamina liposolubili e preparazioni nutrienti a elevato tenore di grassi sono tra i materiali che sono stati comunemente somministrati oralmente come emulsioni o/a.

ii. Microemulsioni

In una implementazione, le composizioni di iRNA e acidi nucleici sono formulate come microemulsioni. Una microemulsione può essere definita come un sistema di acqua, olio e anfifilo che è una

singola soluzione liquida isotropica e termodinamicamente stabile (si veda, ad es. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems di Ansel, Allen, LV., Popovich NG., e Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8ª ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245). Tipicamente le microemulsioni sono sistemi che sono preparati disperdendo inizialmente un olio in una soluzione acquosa di tensioattivo e quindi aggiungendo una quantità sufficiente di un quarto componente, in generale un alcol a catena intermedia a formare un sistema trasparente. Pertanto le microemulsioni sono state descritte anche come dispersioni trasparenti isotropicamente, termodinamicamente stabili di due liquidi immiscibili che sono stabilizzate mediante film di interfaccia di molecole di tensioattivo (Leung e Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., a cura di, 1989, VCH Publishers, New York, pagine 185-215). Le microemulsioni sono comunemente preparate attraverso una combinazione di da tra a cinque componenti che includono olio, acqua, tensioattivo, co-tensioattivo e elettrolita. Il fatto che la microemulsione sia del tipo acqua-in-olio (a/o) o olio-in-acqua (o/a) dipende dalle proprietà dell'olio e del tensioattivo usati e dalla struttura e impacchettamento geometrico delle teste polari e delle code idrocarburiche delle molecole di tensioattivo (Schott, in Pharmaceutical

Sciences di Remington, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271).

L'approccio fenomenologico che utilizza diagrammi di fase è stato studiato approfonditamente e ha prodotto una conoscenza approfondita al tecnico del ramo di come formulare microemulsioni (si veda, ad es., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems di Ansel, Allen, LV., Popovich NG., e Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8ª ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger e Banker (a cura di), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335). Rispetto alle emulsioni convenzionali, le microemulsioni offrono il vantaggio di solubilizzare farmaci insolubili in acqua in una formulazione di gocciole termodinamicamente stabili che si formano spontaneamente.

I tensioattivi usati nella preparazione di microemulsioni includono, ma non sono limitati a, tensioattivi ionici, tensioattivi non ionici, Brij 96, poliossietilene oleil eteri, poliglicerolo esteri di acidi grassi, tetraglicerolo monolaurato (ML310), tetraglicerolo monooleato (MO310), esaglicerolo monooleato (PO310) esaglicerolo pentaoleato (PO500), decaglicerolo monocaprato (MCA750), decaglicerolo monooleato (MO750), decaglicerolo sequioleato (SO750), decaglicerolo decaoleato (DAO750), da soli o in combinazione con co-tensioattivi. Il co-tensioattivo, solitamente un alcol a catena corta come etanolo, 1-

propanolo e 1-butanolo, serve ad aumentare la fluidità all'interfaccia penetrando nel film di tensioattivo e creando di conseguenza un film disordinato a causa dello spazio vuoto generato tra le molecole di tensioattivo. Le microemulsioni possono, tuttavia, essere preparate senza usare co-tensioattivi e sistemi di microemulsioni auto-emulsionanti prive di alcol sono noti nell'arte. La fase acquosa può essere tipicamente, ma non è limitata a, acqua, una soluzione acquosa del farmaco, glicerolo, PEG300, PEG400, poligliceroli, propilene glicoli, e derivati di etilen glicole. La fase oleosa può include, ma non è limitata a, materiali come Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, esteri di acidi grassi, mono, di e trigliceridi a catena media (C8-C12), gliceril esteri di acidi grassi poliossietilati, alcoli grassi, gliceridi poliglicolizzati, gliceridi C8-C10 poliglicolizzati saturi, oli vegetali e olio di silicone.

Le microemulsioni sono di particolare interesse dal punto di vista della solubilizzazione di formaci e dell'assorbimento potenziato di farmaci. Microemulsioni a base di lipidi (sia o/a sia a/o) sono state proposte per potenziare la biodisponibilità orale di farmaci, inclusi peptidi (si vedano ad es. brevetti US n. 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205). Le microemulsioni offrono vantaggi di solubilizzazione del farmaco migliorata, protezione del farmaco dall'idrolisi enzimatica, possibile potenziamento dell'assorbimento del farmaco grazie ad alterazioni indotte da tensioattivi nella fluidità e nella permeabilità della

membrana, facilità di preparazione, facilità di somministrazione orale rispetto alle forme solide, potenza clinica migliorata e tossicità diminuita (si vedano, ad es., i brevetti US n. 6,191,105; 7,063,860; 7,070,802; 7,157,099; Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385; Ho et al., J. Pharm. Sci., 1996, 85, 138-143). Spesso le microemulsioni possono formarsi spontaneamente quando i loro componenti sono uniti a temperatura ambiente. Questo può essere particolarmente vantaggioso quando si formulano farmaci termolabili, peptidi o iRNA. Le microemulsioni sono state efficaci anche nel rilascio transdermico di componenti attivi sia in applicazioni cosmetiche sia farmaceutiche. Ci si attende che le composizioni e formulazioni in microemulsione della presente invenzione faciliteranno l'assorbimento sistemico aumentato di iRNA e acidi nucleici dal tratto gastrointestinale, nonché miglioreranno l'assorbimento cellulare locale di iRNA e acidi nucleici.

Le microemulsioni possono contenere anche componenti aggiuntivi e additivi come monostearato del sorbitano (Grill 3), Labrasol, e potenziatori della penetrazione per migliorare le proprietà della formulazione e potenziare l'assorbimento degli iRNA e degli acidi nucleici della presente invenzione. I potenziatori della penetrazione usati nelle microemulsioni della presente invenzione possono essere classificati come appartenenti a cinque categorie generali - tensioattivi, acidi grassi, acidi biliari, agenti chelanti e non tensioattivi, non chelanti

(Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92). Ciascuna di queste classi è stata discussa in precedenza.

iii. Microparticelle

Un agente di RNAi dell'invenzione può essere incorporato in una particella, ad es., una microparticella. Le microparticelle possono essere prodotte mediante essiccamento per atomizzazione, ma possono essere prodotte mediante altri metodi inclusa liofilizzazione, evaporazione, essiccazione a letto fluido, essiccamento sottovuoto o una combinazione di queste tecniche.

iv. Potenziatori della penetrazione

In una implementazione, la presente invenzione impiega vari potenziatori della penetrazione per effettuare il rilascio efficace di acidi nucleici, in particolare di iRNA, nella pelle di animali. La maggior parte dei farmaci è presente in soluzione in forma sia ionizzata, sia non ionizzata. Tuttavia, solitamente solo i farmaci liposolubili o lipofili attraversano facilmente le membrane cellulari. È stato scoperto che anche i farmaci non lipofili sono in grado di attraversare le membrane cellulari se la membrana da attraversare è trattata con un potenziatore della penetrazione. Oltre a facilitare la diffusione di farmaci non lipofili attraverso le membrane cellulari, i potenziatori della penetrazione potenziano anche la permeabilità di farmaci lipofili.

I potenziatori della penetrazione possono essere classificati come appartenenti a cinque categorie generali, cioè tensioattivi. acidi grassi, sali biliari, agente chelanti, e tensioattivi non chelanti (si veda,

ad es. Malmsten, M. Surfactants and Polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92). Ciascuna delle classi sopra citate di potenziatori della penetrazione è descritta in maggiore dettaglio di seguito.

I tensioattivi (o “agenti attivi sulla superficie”) sono entità chimiche che, quando sciolti in una soluzione acquosa, riducono la tensione superficiale della soluzione o la tensione interfacciale tra la soluzione acquosa e un altro liquido, con la conseguenza che l’assorbimento di iRNA attraverso la mucosa è potenziato. Oltre ai sali biliari e agli acidi grassi, questi potenziatori della penetrazione includono, per esempio, sodio lauril solfato, poliossietilen-9-lauril etere e poliossietilene-20-cetil etere) (si veda, ad es., Malmsten, M. Surfactants and Polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92); ed emulsioni di sostanze chimiche perfluorate come FC-43. Takahashi et al., J. Pharm. Pharmacol., 1988, 40, 252).

Vari acidi grassi e loro derivati che agiscono da potenziatori della penetrazione includono, per esempio, acido oleico, acido laurico, acido caprico (acido n-decanoico), acido miristico, acido palmitico, acido stearico, acido linoleico, acido linolenico, dicaprato, tricaprato, monooleina, (1-monooleoil-rac-glicerolo), dilaurina, acido caprilico, acido arachidonico, glicerolo 1-monocaprate,1-dodecilazacicloeptan-2-one, acilcarnitina, acilcolina, loro C_{1-20} alchil esteri (ad es., metile,

isopropil e t-butile), e loro mono- e di-gliceridi (cioè oleato, laurato, caprato, miristato, palmitato, stearato, linoleato, ecc.) (si vedano anche *ad es.,* Touitou, E., et al. Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; El Hariri et al., J. Pharm. Pharmacol., 1992, 44, 651-654).

Il ruolo fisiologico della bile include la facilitazione della dispersione e dell'assorbimento di lipidi e di vitamine liposolubili (si veda ad es., Malmsten, M. Surfactants and Polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Brunton, Chapter 38 in: The Pharmacological Basis of Therapeutics di Goodman e Gilman, 9^{a} ed., Hardman et al. a cura di, McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935). Vari sali biliari naturali, e loro derivati sintetici, agiscono da potenziatori della penetrazione. Pertanto l'espressione "sali biliari" include qualsiasi dei componenti presenti in natira della bile, nonché qualsiasi dei loro derivati sintetici. *Sali biliari idonei includono, ad es., acido colico (o il suo sale farmaceuticamente accettabile, sodio colato), acido deidrocolico (sodio deidrocolato), acido deossicolico (sodio deossicolato), acido glucolico (sodio glucolato), acido glicolico (sodio glicocolato), acido glicodeossicolico (sodio glicodeossicolato), acido taurocolico (sodio taurocolato), acido taurodeossicolico (sodio taurodeossicolato), acido chenodeossicolico (sodio chenodeossicolato), acido ursodeossicolico (UDCA), sodio tauro-24,25-diidro-fusidato*

(STDHF), sodio glicodiidrofusidato e poliossietilene-9-lauril etere (POE) (si veda, ad es., Malmsten, M. Surfactants and Polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, pagina 92; Swinyard, capitolo 39 in: Pharmaceutical Sciences di Remington, 18^{a} ed., Gennaro, a cura di, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, pagine 782-783; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,1990, 7, 1-33; Yamamoto et al., J. Pharm. Exp. Ther., 1992, 263, 25; Yamashita et al., J. Pharm. Sci., 1990, 79, 579-583).

Gli agenti chelanti, usati in associazione alla presente invenzione, possono essere definiti come composti che rimuovono ioni metallici dalla soluzione formando con questi complessi, con la conseguenza che l'assorbimento di iRNA attraverso la mucosa è potenziato. Per quanto riguarda il loro uso come potenziatori della penetrazione nella presente invenzione, gli agenti chelanti presentano il vantaggio aggiunto di servire anche da inibitori di DNasi, poiché la maggior parte delle DNasi caratterizzata necessita di un metallo bivalente per la catalisi ed è quindi inibita da agenti chelanti (Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339). Agenti chelanti idonei includono, ma non sono limitati a disodio etilenediamminatetraacetato (EDTA), acido citrico, salicilati (*ad es.*, sodio salicilato, 5-metossisalicilato e omovanilato), N-acil derivati del collagene, laureth-9 e N-ammino acil derivatii di beta-dichetoni (enammine)(si veda *ad es.,*Katdare, A. et al., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug

delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92; Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33; Buur et al., J. Control Rel., 1990, 14, 43-51).

Come usati nella presente, composti potenziatori della penetrazione non chelanti non tensioattivi possono essere definiti come composti che dimostrano attività non significativa come agenti chelanti o come tensioattivi, ma che tuttavia potenziano l'assorbimento di iRNA attraverso la mucosa alimentare (si veda *ad es.,*Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,1990, 7, 1-33). Questa classe di potenziatori della penetrazione include, per esempio, uree cicliche insature, 1-alchil- e 1-alchenilazaciclo-alcanon derivati (Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92); e agenti antiinfiammatori non steroidei, come diclofenac sodico, indometacina e defilbutazone (Yamashita et al., J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626).

Agenti che potenziano l'assorbimento di iRNA al livello cellulare possono essere inoltre aggiunti alle composizioni farmaceutiche e altre della presente invenzione. Per esempio, lipidi cationici, come lipofectina (Junichi et al, brev. US n. 5,705,188), derivati cationici del glicerolo e molecole policationiche, come polilisina (Lollo et al., domanda PCT WO 97/30731), sono note altresì per potenziare l'assorbimento cellulare di dsRNA. Esempi di reagenti per la trasfezione disponibili in commercio includono, ad esempio, Lipofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA),

Lipofectamine 2000™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), 293fectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Cellfectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), DMRIE-C™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), FreeStyle™ MAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ 2000 CD (Invitrogen; Carlsbad, CA), Lipofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), RNAiMAX (Invitrogen; Carlsbad, CA), Oligofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Optifect™ (Invitrogen; Carlsbad, CA), Reagente di trasfezione X-tremeGENE Q2 (Roche; Grenzacherstrasse, Svizzera), DOTAP Reagente di trasfezione liposomale (Grenzacherstrasse, Svizzera), DOSPER Reagente di trasfezione liposomale (Grenzacherstrasse, Svizzera), o Fugene (Grenzacherstrasse, Svizzera), Reagente Transfectam® (Promega; Madison, WI), TransFast™ Reagente di trasfezione (Promega; Madison, WI), Reagente Tfx™-20 (Promega; Madison, WI), Tfx™-50 Reagent (Promega; Madison, WI), DreamFect™ (OZ Biosciences; Marsiglia, Francia), EcoTransfect (OZ Biosciences; Marsiglia, Francia), TransPass[a] D1 Transfection Reagent (New England Biolabs; Ipswich, MA, USA), LyoVec™/LipoGen™ (Invitrogen; San Diego, CA, USA), PerFectin Reagente di trasfezione (Genlantis; San Diego, CA, USA), NeuroPORTER Reagente di trasfezione (Genlantis; San Diego, CA, USA), GenePORTER Reagente di trasfezione (Genlantis; San Diego, CA, USA), GenePORTER 2 Reagente di trasfezione (Genlantis; San Diego, CA, USA), Cytofectin Reagente di trasfezione (Genlantis; San Diego, CA, USA), BaculoPORTER Reagente di trasfezione (Genlantis; San Diego, CA, USA), TroganPORTER™ Reagente di trasfezione

(Genlantis; San Diego, CA, USA), RiboFect (Bioline; Taunton, MA, USA), PlasFect (Bioline; Taunton, MA, USA), UniFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), SureFECTOR (B-Bridge International; Mountain View, CA, USA), o HiFect™ (B-Bridge International, Mountain View, CA, USA), tra gli altri.

Possono essere utilizzati altri agenti per potenziare la penetrazione di acidi nucleici somministrati, inclusi glicoli come etilene glicole e propilene glicole, pirroli come 2-pirrolo, azoni, e terpeni, come limonene e mentone.

v. Trasportatori

Alcune composizioni della presente invenzione incorporano anche composti trasportatori nella formulazione. Come usato nella presente, “composto trasportatore” o “trasportatore” può riferirsi a un acido nucleico, o suo analogo, che è inerte (cioè non possiede attività biologica di per sé), ma che viene riconosciuto come acido nucleico attraverso processi *in vivo* che riducono la biodisponibilità di un acido nucleico avente attività biologica, mediante, per esempio, degradazione dell’acido nucleico biologicamente attivo o la promozione della sua eliminazione dalla circolazione. La co-somministrazione di un acido nucleico e di un composto trasportatore, tipicamente con un eccesso di quest’ultima sostanza, può determinare una riduzione sostanziale della quantità di acido nucleico recuperata nel fegato, rene e in altri serbatoi extracircolatori, presumibilmente a causa della competizione tra il composto trasportatore e l’acido nucleico per un recettore comune. Per

esempio, il recupero di dsRNA parzialmente collegato con fosforotioato nel tessuto epatico può essere ridotto quando esso viene co-somministrato con acido poliinosinico, destrano solfato, acido policitidico o acido 4-acetamido-4'isotiociano-stilben-2,2'-disolfonico (Miyao et al., DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121; Takakura et al., DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183.

vi. Eccipienti

Diversamente da un composto trasportatore, un “trasportatore farmaceutico” o “eccipiente” è un solvente farmaceuticamente accettabile, agente di sospensione o qualsiasi altro veicolo inerte per rilasciare uno o più acidi nucleici in un animale. L'eccipiente può essere liquido o solido e viene selezionato, considerando la modalità di somministrazione prevista, in modo da fornire il volume, la consistenza, ecc., desiderati quando combinato con un acido nucleico e gli altri componenti di una data composizione farmaceutica. Trasportatori farmaceutici tipici includono, ma non sono limitati a, agenti leganti (ad es., amido di mais pregelatinizzato, polivinilpirrolidone, o idrossipropil metilcellulosa, ecc); cariche (ad es. lattosio e altri zuccheri, cellulosa microcristallina pectina, solfato di calcio, gelatina, etil cellulosa, poliacrilati o calcio idrogeno fosfato, ecc.); lubrificanti (ad es., stearato di magnesio, talco, silice, diossido di silicio colloidale, acido stearico, stearati metallici, oli vegetali idrogenati, amido di mais, polietilen glicoli, benzoato di sodio, acetato di sodio, ecc.), disintegranti (ad es. amido,

sodio amido glicolato, ecc.); e agenti umettanti (ad es., sodio lauril solfato, ecc.).

Eccipienti organici o inorganici farmaceuticamente accettabili idonei per la somministrazione non parenterale che non reagiscono in modo deleterio con acidi nucleici possono essere usati anche per formulare le composizioni della presente invenzione. Trasportatori farmaceuticamente accettabili idonei includono, ma non sono limitati a, acqua, soluzioni saline, alcoli, polietilen glicoli, gelatina, lattosio, amilosio, stearato di magnesio, talco, acido silicilico, paraffina viscosa, idrossimetilcellulosa, polivinilpirrolidone e simili.

Le formulazioni per la somministrazione topica di acidi nucleici possono include soluzioni acquose sterili e non sterili, soluzioni non acquose in solventi comuni come alcoli, o soluzioni di acidi nucleici in basi oleose solide o liquide. Le soluzioni possono contenere anche tamponi, diluenti e altri additivi idonei. Possono essere usati eccipienti organici o inorganici farmaceuticamente accettabili idonei per la somministrazione non parenterale che non reagiscono in modo deleterio con acidi nucleici.

Eccipienti farmaceuticamente accettabili idonei includono, ma non sono limitati a, acqua, soluzioni saline, alcol, polietilen glicoli, gelatina, lattosio, amilosio, stearato di magnesio, talco, acido silicilico, paraffina viscosa, idrossimetilcellulosa, polivinilpirrolidone e simili.

vii. Altri componenti

Le composizioni della presente invenzione possono contenere inoltre altri componenti aggiuntivi che si trovano convenzionalmente nelle composizioni farmaceutiche, ai loro tenori di uso stabiliti nell'arte. Pertanto, per esempio, le composizioni possono contenere ulteriori materiali aggiuntivi, compatibili, farmaceuticamente attivi, come per esempio, agenti antiprurito, astringenti, anestetici locali o agenti antinfiammatori, o possono contenere materiali aggiuntivi utili nella formulazione fisica di varie forme di dosaggio delle composizioni della presente invenzione, come coloranti, agenti aromatizzanti, conservanti, antiossidanti, opacizzanti, agenti addensanti e stabilizzanti. Tuttavia tali materiali, quando aggiunti, non dovrebbero interferire eccessivamente con le attività biologiche dei componenti delle composizioni della presente invenzione. Le formulazioni possono essere sterilizzate e, se desiderato, miscelati con agenti ausiliari, ad es. lubrificanti, conservanti, stabilizzanti, agenti umettanti, emulsionanti, sali per influenzare la pressione osmotica, tamponi, coloranti, sostanze aromatizzanti e/o aromatiche e simili che non interagiscono in modo deleterio con l'acido/gli acidi nucleico/i della formulazione.

Le sospensioni acquose possono contenere sostanze che aumentano la viscosità della sospensione inclusi, per esempio, sodio carbossimetilcellulosa, sorbitolo, e/o destrano. La sospensione può contenere anche stabilizzanti.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche presentate nell’invenzione includono (a) uno o più composti iRNA e (b)

uno o più agenti che agiscono attraverso un meccanismo non-RNAi e che sono utili nel trattamento di un disturbo emorragico. Esempi di tali agenti includono, ma non sono limitati a, un agente antinfiammatorio, agente anti-steatosi, antivirale e/o agente anti-fibrosi. Inoltre possono essere usate altresì altre sostanze comunemente usate per proteggere il fegato, come silimarina, in associazione agli iRNA qui descritti. Altri agenti utili per trattare malattie epatiche includono telbivudina, entecavir, e inibitori di proteasi come telaprevir e altri divulgati, per esempio, in Tung et al., pubblicazioni di domande di brevetto US n. 2005/0148548, 2004/0167116, e 2003/0144217; e in Hale et al., pubblicazione di domanda di brevetto US n. 2004/0127488.

La tossicità e l'efficacia terapeutica di tali composti possono essere determinate mediante procedure farmaceutiche standard in colture cellulari o animali sperimentali, ad esempio per determinare la LD50 (la dose letale per il 50% della popolazione) e la ED50 (la dose terapeuticamente efficace nel 50% della popolazione). Il rapporto di dose tra gli effetti tossici e terapeutici è l'indice terapeutico e può essere espresso come il rapporto DL50/DE50. Sono preferiti i composti che presentano elevati indici terapeutici.

I dati ottenuti dai saggi di coltura cellulare e studi su animali possono essere usati per formulare un intervallo di dosaggio per l’uso negli esseri umani. Il dosaggio delle composizioni presentate nella presente nell’invenzione rientra generalmente all'interno di un intervallo di concentrazioni circolanti che include la ED50 con scarsa o nessuna

tossicità. Il dosaggio può variare all'interno di questo intervallo in funzione della forma di dosaggio impiegata e della via di somministrazione utilizzata. Per qualsiasi composto usato nei metodi presentati nell'invenzione, la dose terapeuticamente efficace può essere stimata inizialmente a partire da saggi di coltura cellulare. Una dose può essere formulata in modelli animali in modo da ottenere un intervallo di concentrazione plasmatica in circolo del composto o, ove appropriato, del prodotto polipeptidico di una sequenza bersaglio (ad es., che ottiene una concentrazione diminuita del polipeptide) che include la IC_{50} (cioè la concentrazione di composto in esame che raggiunge una inibizione a metà della massima dei sintomi), determinata in coltura cellulare. Tali informazioni possono essere usate per determinare in modo più accurato dosi utili negli esseri umani. I livelli nel plasma possono essere misurati, per esempio, mediante cromatografia liquida ad alta prestazione.

Oltre alla loro somministrazione, come discusso sopra, gli iRNA presentati nell'invenzione, possono essere somministrati in combinazione con altri agenti noti efficaci nel trattamento di processi patologici mediati dall'espressione di PCSK9. In ogni caso, il medico curante potrà regolare la quantità e le tempistiche di somministrazione degli iRNA in base ai risultati osservati usando misure standard di efficacia note nell'arte, o descritte nella presente.

IV. Metodi per inibire l'espressione di PCSK9

La presente divulgazione fornisce metodi di inibizione dell'espressione di una proproteina convertasi subtilisina/kexina 9 (PCSK9) in una cellula. I metodi includono il contatto di una cellula con un agente di RNAi, ad es., agente di RNAi a doppio filamento, in una quantità efficace a inibire l'espressione del PCSK9 nella cellula, inibendo in tal modo l'espressione del PCSK9 nella cellula.

Il contatto di una cellula con un agente di RNAi a doppio filamento può essere realizzato *in vitro* o *in vivo*. Il contatto di una cellula *in vivo* con l'agente di RNAi include il contatto di una cellula o di un gruppo di cellule all'interno di un soggetto, ad es., un soggetto umano, con l'agente di RNAi. Sono possibili anche combinazioni di metodi di contatto *in vitro* e *in vivo*. Il contatto può essere diretto indiretto, come discusso sopra. Inoltre il contatto di una cellula può essere realizzato attraverso un ligando bersagliante, incluso qualsiasi ligando descritto nella presente o noto nell'arte. In implementazioni preferite, il ligando bersagliante è un gruppo funzionale carboidrato, ad es., un ligando di $GalNAc_3$ o qualsiasi altro ligando che dirige l'agente di RNAi verso il sito di interesse, ad es., il fegato di un soggetto.

L'espressione "inibizione" come usata nella presente è usata in modo intercambiabile con "riduzione", "silenziamento", "sottoregolazione" e altre espressioni simili, e include qualsiasi livello di inibizione.

La locuzione "inibizione dell'espressione di un PCSK9" è intesa riferirsi all'inibizione dell'espressione di qualsiasi gene PCSK9 (come,

ad es. un gene PCSK9 di topo, un gene PCSK9 di ratto, un gene PCSK9 di scimmia, o un gene PCSK9 umano) nonché di varianti o mutanti di un gene PCSK9. Pertanto il gene PCSK9 può essere un gene PCSK9 selvatico, un gene PCSK9 mutante, o un gene PCSK9 transgenico, nel contesto di una cellula, gruppo di cellule o organismo manipolato.

“Inibizione dell'espressione di un gene PCSK9” include qualsiasi livello di inibizione di un gene PCSK9, ad es., soppressione almeno parziale dell'espressione di un gene PCSK9. L'espressione del gene PCSK9 può essere valutata in base al livello, o al cambio di livello, di qualsiasi variabile associata all’espressione del gene PCSK9, ad es., livello di mRNA di PCSK9, livello di proteina di PCSK9, o livelli lipidici. Questo livello può essere valutato in una singola cellula o in un gruppo di cellule incluso, per esempio, un campione derivato da un soggetto.

L’inibizione può essere valutata attraverso una diminuzione del livello assoluto o relativo di una o più variabili che sono associate all’espressione di PCSK9 rispetto a un livello di controllo. Il livello di controllo può essere qualsiasi tipo di livello di controllo che è utilizzato nell’arte, ad es., un livello basale pre-trattamento o un livello determinato da un soggetto, cellula o campione simile, che non è trattato o è trattato con un controllo (come, ad es., controllo con solo tampone o controllo con agente inattivo).

In alcune implementazioni dei metodi dell'invenzione, l'espressione di un gene PCSK9 è inibita almeno del 5%, almeno del 10%, almeno del 15%, almeno del 20%, almeno del 25%, almeno del 30%, almeno del 35%, almeno del 40%, almeno del 45%, almeno del 50%, almeno del 55%, almeno del 60%, almeno del 65%, almeno del 70%, almeno del 75%, almeno dell'80%, almeno dell'85%, almeno del 90%, almeno del 91%, almeno del 92%, almeno del 93%, almeno del 94%. almeno del 95%, almeno del 96%, almeno del 97%, almeno del 98%, o almeno del 99%.

L'inibizione dell'espressione di un gene PCSK9 si può manifestare attraverso una riduzione della quantità di mRNA espresso da una prima cellula o gruppo di cellule (tali cellule possono essere presenti, per esempio, in un campione derivato da un soggetto) in cui un gene PCSK9 è trascritto e che è stata/o trattata/o (ad es., mediante contatto della cellula o delle cellule con un agente di RNAi dell'invenzione, o mediante somministrazione di un agente di RNAi dell'invenzione al soggetto in cui le cellule sono o erano presenti) in modo che l'espressione di un gene PCSK9 sia inibita, rispetto a una seconda cellula o gruppo di cellule sostanzialmente identica/o alla prima cellula o gruppo di cellule ma che non è stata/o trattata/o in tal modo (cellula/e di controllo). In forme di realizzazione preferite, l'inibizione è valutata esprimendo il livello di mRNA in cellule trattate come percentuale del livello di mRNA nelle cellule di controllo, usando la seguente formula:

$$\frac{(\text{mRNA in control cells}) - (\text{mRNA in treated cells})}{(\text{mRNA in control cells})} \bullet 100\%$$

"in control cells" = "in cellule di controllo"

"in treated cells" = "in cellule trattate"

In alternativa, l'inibizione dell'espressione di un gene PCSK9 può essere valutata in termini di riduzione di un parametro che è collegato in modo funzionale all'espressione di un gene PCSK9, ad es. espressione della proteina PCSK9, come livelli di lipidi, livelli di colesterolo, ad es., livelli di LDLc. Il silenziamento di PCSK9 può essere determinato in qualsiasi cellula che esprime PCSK9, costitutivamente o mediante ingegneria genetica, e attraverso qualsiasi saggio noto nell'arte. Il fegato è un sito importante di espressione di PCSK9. Altri siti significativi di espressione includono il pancreas, il rene, e gli intestini.

L'inibizione dell'espressione di una proteina PCSK9 si può manifestare attraverso una riduzione del livello della proteina PCSK9 che è espressa da una cellula o gruppo di cellule (ad es. il livello di proteina espressa in un campione derivato da un soggetto). Come spiegato sopra per la valutazione della soppressione dell'mRNA, l'inibizione dei livelli di espressione della proteina in una cellula o gruppo di cellule trattata/o può essere similmente espresso come percentuale del livello di proteina in una cellula o gruppo di cellule di controllo.

Una cellula o gruppo di cellule di controllo che può essere usato per valutare l'inibizione dell'espressione di un gene PCSK9 include una cellula o gruppo di cellule che non è stato messo a contatto con un

agente di RNAi dell'invenzione. Per esempio la una cellula o gruppo di cellule di controllo può essere derivato da un singolo soggetto (ad es., un soggetto animale o umano) prima del trattamento del soggetto con un agente di RNAi.

Il livello di mRNA PCSK9 che è espresso da una cellula o gruppo di cellule può essere determinato usando qualsiasi metodo noto nell'arte per valutare l'espressione di mRNA. In una forma di realizzazione, il livello di espressione di PCSK9 in un campione è determinato rilevando un polinucleotide trascritto, o sua porzione, ad es., mRNA del gene PCSK9. L'RNA può essere estratto dalle cellule usando tecniche di estrazione di RNA, incluso per esempio l'uso dell'estrazione acida con fenolo/guanidina isotiocianato (RNAzol B; Biogenesis), kit per la preparazione di RNA RNeasy (Qiagen) o PAXgene (PreAnalytix, Svizzera). Formati di saggio tipici che utilizzano ibridazione di acidi ribonucleici includono saggi nucleari run-on, RT-PCR, saggi di protezione di RNasi (Melton et al., Nuc. Acids Res. 12:7035), Northern blot, ibridazione *in situ* e analisi di microarray.

In una implementazione, il livello di espressione di PCSK9 è determinato usando una sonda di acido nucleico. Il termine "sonda" come usato nella presente si riferisce a qualsiasi molecola che è capace di legare selettivamente un PCSK9 specifico. Le sonde possono essere sintetizzate da un tecnico del ramo, o derivate da preparazioni biologiche appropriate. Le sonde possono essere progettate specificamente per essere marcate. Esempi di molecole che

possono essere utilizzate come sonde includono, ma non sono limitate a, RNA, DNA, proteine, anticorpi e molecole organiche.

L'mRNA isolato può essere usato in saggi di ibridazione o amplificazione che includono, ma non sono limitati a, analisi Southern o Northern, analisi di reazione a catena della polimerasi (PCR) e saggi con sonde. Un metodo per la determinazione dei livelli di mRNA prevede il contatto dell'mRNA isolato con una sonda di acido nucleico (sonda) che può ibridare l'mRNA di PCSK9. In una forma di realizzazione, 'mRNA è immobilizzato su una superficie solida e messo a contatto con una sonda, per esempio facendo correre l'mRNA isolato su gel di agarosio e trasferendo l'mRNA dal gel a una membrana, come nitrocellulosa. In una implementazione alternativa, la/e sonda/e è/sono immobilizzata/e su una superficie solida e l'mRNA è messo a contatto con la/e sonda/e, per esempio in un saggio su chi Affimetrix. Un tecnico esperto sa adattare metodi noti di rilevamento di mRNA per uso nella determinazione del livello di mRNA di PCSK9.

Un metodo alternativo per determinare il livello di espressione di PCSK9 in un campione prevede il processo di amplificazione dell'acido nucleico e/o di trascrittasi inversa (per preparare il cDNA) di per esempio l'mRNA nel campione, ad es., mediante RT-PCR (la forma di realizzazione sperimentale presentata in Mullis, 1987, brev. US n. 4,683,202), reazione a catena della ligasi (Barany (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:189-193), replicazione di sequenze auto-sostenuta (Guatelli et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-1878),

sistema di amplificazione trascrizionale (Kwoh et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177), Q-Beta Replicasi (Lizardi et al. (1988) Bio/Technology 6:1197), replicazione a cerchio rotante (Lizardi et al., brev. US n. 5,854,033) o qualsiasi altro metodo di amplificazione di acidi nucleici, cui segue il rilevamento delle molecole amplificate usando tecniche ben note ai tecnici del ramo. Questi schemi di rilevamento sono specialmente utili per il rilevamento di molecole di acido nucleico se tali molecole sono presenti in numeri molto scarsi. In aspetti particolari dell'invenzione, il livello di espressione di PCSK9 è determinato mediante RT-PCR fluorogenica quantitativa (vale a dire con il sistema TaqMan™).

I livelli di espressione di mRNA di PCSK9 possono essere monitorati usando un blot di membrana (come usato nell'analisi di ibridazione come Northern, Southern, dot e simili), o micropozzetti, provette per campioni, gel, biglie o fibre (o qualsiasi supporto solido comprendente acidi nucleici legati). Si vedano i brev. US n. 5,770,722, 5,874,219, 5,744,305, 5,677,195 e 5,445,934, che sono incorporati nella presente per riferimento. La determinazione del livello di espressione di PCSK9 può comprendere anche l'uso di sonde di acido nucleico in soluzione.

In implementazioni preferite, il livello di espressione di mRNA è valutato usando saggi di DNA ramificato (bDNA) o PCR in tempo reale (qPCR). L'uso di questi metodi è descritto ed esemplificato negli Esempi qui presentati.

Il livello di espressione della proteina PCSK9 può essere determinato usando qualsiasi metodo noto nell'arte per la misurazione dei livelli di proteina. Tali metodi includono, per esempio, elettroforesi, elettroforesi capillare, cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC), cromatografia su strato sottile (TLC), cromatografia per iperdiffusione, reazioni di precipitazione i fluido o gel, spettroscopia di assorbimento, saggi colorimetrici, saggi spettrofotometrici, citometria a flusso, immunodifussione (singola o doppia), immunoelettroforesi, Western blot, saggio immunologico (RIA), saggi immuno-assorbenti legati a un enzima (ELISA), saggi immunofluorescenti, saggi di elettrochemiluminescenza, e simili.

Il termine "campione" come usato nella presente, si riferisce a una raccolta di fluidi, cellule o tessuti simili isolati da un soggetto, nonché fluidi, cellule o tessuti presenti all'interno di un soggetto. Fluidi biologici esemplari includono sangue, siero e fluidi sierosi, plasma, linfa, urina, liquido cerebrospinale, saliva, fluidi oculari e simili. Campioni di tessuti possono includere campioni da tessuti, organi o regioni localizzate. Per esempio i campioni possono essere derivati da organi, parti di organi, o fluidi o cellule particolari all'interno di questi organi. In determinate implementazioni, campioni possono essere derivati dal fegato (ad es., fegato intero o alcuni segmenti di fegato o determinati tipi di cellule del fegato, come per esempio epatociti). In forme di realizzazione preferite, un "campione derivato da un soggetto" si riferisce a sangue o plasma prelevato dal soggetto. In ulteriori

implementazioni, un “campione derivato da un soggetto” si riferisce a tessuto epatico derivato dal soggetto.

In alcune implementazioni dei metodi dell'invenzione, l’agente di RNAi è somministrato a un soggetto in modo che l’agente di RNAi sia rilasciato in un sito specifico all’interno del soggetto. L’inibizione dell’espressione di PCSK9 può essere valutata usando misurazioni del livello o della variazione del livello dell’mRNA di PCSK9 o della proteina PCSK9 in un campione derivato da fluido o tessuto dal sito specifico all’interno del soggetto. In implementazioni preferite, il sito è il fegato. Il sito può essere anche una sottosezione o sottogruppo di cellule da uno qualsiasi dei siti sopra citati. Il sito può includere anche cellule che esprimono un tipo particolare di recettore.

V. Metodi per trattare o prevenire una malattia associata a PCSK9

La presente divulgazione fornisce anche metodi per trattare o prevenire malattie e condizioni che possono essere modulate mediate sottoregolazione dell’espressione del gene PCSK9. Ad esempio, le composizioni descritte nella presente possono essere usate per trattare la lipidemia, ad es., un’iperlipidemia e altre forme di squilibrio lipidico come l’ipercolesterolemia, l’ipertrigliceridemia e le condizioni patologiche associate a questi disturbi come le malattie cardiache e circolatorie. Altre malattie e condizioni che possono essere modulate mediante sottoregolazione dell’espressione del gene PCSK9 includono malattie da accumulo lisosomiale comprendenti, senza esservi limitate, la malattia di Niemann-Pick, la malattia di Tay-Sachs, il deficit di lipasi

acida lisosomiale, e la malattia di Gaucher. I metodi includono la somministrazione al soggetto di una quantità terapeuticamente efficace o una quantità profilatticamente efficace di un agente di RNAi dell'invenzione. In alcune implementazioni, il metodo include la somministrazione di una quantità efficace di un siRNA di PCSK9 a un paziente avente un genotipo LDLR eterozigote.

L'effetto del gene PCSK9 ridotto genera preferibilmente una riduzione dei livelli di LDLc (colesterolo di lipoproteina a bassa densità) nel sangue, e più particolarmente nel siero, di un mammifero. In alcune implementazioni, i livelli di LDLc sono ridotti di almeno il 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o più, rispetto ai livelli pretrattamento.

Come usato nella presente, un "soggetto" include un animale umano o non umano, preferibilmente un vertebrato, e più preferibilmente un mammifero. Un soggetto può includere un organismo transgenico. Più preferibilmente, il soggetto è un essere umano, come un essere umano che soffre o è predisposto a sviluppare una malattia associata a PCSK9.

In alcune implementazioni dei metodi dell'invenzione, l'espressione di PCSK9 è ridotta per una durata estesa, ad es., almeno una settimana, due settimane, tre settimane, o quattro settimane o più. Ad esempio, in certi casi, l'espressione del gene PCSK9 è soppressa di almeno il 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, o 50% mediante la somministrazione di un agente per iRNA descritto nella

presente. In alcune implementazioni, il gene PCSK9 è soppresso di almeno circa il 60%, 70%, o 80% mediante la somministrazione dell'agente per iRNA. In alcune forme di realizzazione, il gene PCSK9 è soppresso di almeno circa l'85%, 90%, o 95% mediante la somministrazione dell'oligonucleotide a doppio filamento.

Gli agenti di RNAi dell'invenzione possono essere somministrati a un soggetto usando qualsiasi modalità di somministrazione nota nell'arte, incluse, senza limitazione, endovenosa, intramuscolare, intraoculare, intrabronchiale, intrapleurale, intraperitoneale, intraarterosa, linfatica, cerebrospinale, e qualsiasi loro combinazione. In forme di realizzazione preferite, gli agenti sono somministrati per via sottocutanea.

In alcune implementazioni, la somministrazione avviene attraverso una iniezione depot. Una iniezione depot può rilasciare l'agente di RNAi in modo regolare per un periodo di tempo prolungato. Pertanto una iniezione depot può ridurre la frequenza di dosaggio necessaria ad ottenere un effetto desiderato, ad es., una inibizione desiderata di PCSK9, o un effetto terapeutico o profilattico. Una iniezione depot può fornire anche concentrazioni sieriche più regolari. Le iniezioni depot possono includere iniezioni sottocutanee o iniezioni intramuscolari. In implementazioni preferite, l'iniezione depot è una iniezione sottocutanea.

In alcune implementazioni, la somministrazione avviene attraverso una pompa. La pompa può essere una pompa esterna o una

pompa impiantata chirurgicamente. In alcune implementazioni, la pompa è una pompa osmotica impiantata per via sottocutanea. In altre implementazioni, la pompa è una pompa per infusioni. Una pompa per infusioni può essere usata per infusioni endovenose, sottocutanee, arteriosi o epidurali. In implementazioni preferite, la pompa per infusioni e una pompa per infusione sottocutanea. In altre implementazioni, la pompa è una pompa impiantata chirurgicamente che rilascia l'agente per iRNA nel fegato.

Altre modalità di somministrazione includono epidurale, intracerebrale, intracerebroventricolare, somministrazione nasale, intrarterosa, intracardiaca, infusione intraossea, intratecale, e intravitreale, e polmonare. La modalità di somministrazione può essere scelta in base al fatto che si desideri un trattamento locale o sistemico e in base all'area da trattare. La via e il sito di somministrazione possono essere scelti per potenziare il bersagliamento.

Il metodo include la somministrazione di un agente per iRNA, *ad es.,* una dose a ridurre i livelli di mRNA di PCSK9 per almeno 5, più preferibilmente 7, 10, 14, 21, 25, 30 o 40 giorni; e facoltativamente, la somministrazione di una seconda dose singola di dsRNA, in cui la seconda dose singola è somministrata almeno 5, più preferibilmente 7, 10, 14, 21, 25, 30 o 40 giorni dopo la somministrazione della prima dose singola, inibendo così l'espressione del gene PCSK9 gene in un soggetto.

In una implementazione, le dosi dell'agente per iRNA dell'invenzione sono somministrate non oltre una volta ogni quattro settimane, non oltre una volta ogni tre settimane, non oltre una volta ogni due settimane, o non oltre una volta alla settimana. In un'altra implementazione, le somministrazioni possono essere mantenute per uno, due, tre o sei mesi, o un anno o più a lungo.

In un'altra implementazione, la somministrazione può essere fornita quando i livelli di colesterolo di lipoproteina a bassa densità (LDLc) raggiungono o superano un livello minimo predeterminato, come oltre 70mg/dL, 130 mg/dL, 150 mg/dL, 200 mg/dL, 300 mg/dL, o 400 mg/dL.

In generale, l'agente per iRNA non attiva il sistema immunitario, ad es., non aumenta i livelli di citochine, come livelli di TNF-alfa o IFN-alfa. Ad esempio, quando misurato da un saggio, come un saggio PBMC in vitro, come descritto nella presente, l'aumento di livelli di TNF-alfa o IFN-alfa, è inferiore al 30%, 20% o 10% delle cellule di controllo trattate con un dsRNA di controllo, come un dsRNA che non bersaglia PCSK9.

Ad esempio, a un soggetto può essere somministrata una quantità terapeutica di un agente per iRNA, come 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, o 2,5 mg/kg di dsRNA. L'agente per iRNA può essere somministrato per infusione endovenosa su un periodo di tempo, come un periodo di 5 minuti, 10 minuti, 15 minuti, 20 minuti, o 25 minuti. La somministrazione è ripetuta, per esempio, regolarmente,

come bisettimanalmente (cioè ogni due settimane) per un mese, due mesi, tre mesi, quattro mesi o più. Dopo un regime posologico iniziale, i trattamenti possono essere somministrati con minore frequenza. Per esempio, dopo la somministrazione bisettimanale per tre mesi, la somministrazione può essere ripetuta una volta al mese, per sei mesi o un anno o più. La somministrazione dell'agente per iRNA può ridurre i livelli di PCSK9, ad es., in una cellula, tessuto, sangue urina o altro comparto del paziente almeno del 10%, almeno del 15%, almeno del 20%, almeno del 25%, almeno del 30%, almeno del 40%, almeno del 50%, almeno del 60%, almeno del 70%, almeno dell'80 % o almeno del 90% o più.

Prima della somministrazione di una dose intera dell'agente per iRNA, i pazienti possono essere trattati con una dose più bassa, come una infusione al 5%>, ed essere tenuti sotto osservazione per effetti avversi, come una reazione allergica, o per livelli di lipidi o pressione sanguigna elevati. In un altro esempio, il paziente può essere tenuto sotto osservazione per effetti immunostimolanti indesiderati, come livelli aumentati di citochine (ad es. TNF-alfa o INF-alfa).

Un effetto di trattamento o prevenzione è evidente quando vi è un miglioramento statisticamente significativo in uno o più parametri dello stato patologico, o da un insuccesso nel peggiorare o sviluppare sintomi quando questi sarebbero altrimenti anticipati. Come esempio, un cambiamento favorevole di almeno il 10% in un parametro misurabile di malattia, e preferibilmente almeno del 20%, 30%, 40%,

50% o più, può essere indicativo di trattamento efficace. L'efficacia per un dato agente per iRNA o formulazione di quell'agente per iRNA può essere giudicata anche usando un modello animale sperimentale per la data malattia, com'è noto nell'arte. Quando si usa un modello animale sperimentale, l'efficace del trattamento è evidenziata quando si osserva una riduzione statisticamente significativa in un marcatore o sintomo.

In una implementazione, l'agente di RNAi è somministrato a una dose compresa tra circa 0,25 mg/kg e circa 50 mg/kg, ad es., tra circa 0,25 mg/kg e circa 0,5 mg/kg, tra circa 0,25 mg/kg e circa 1 mg/kg, tra circa 0,25 mg/kg e circa 5 mg/kg, tra circa 0,25 mg/kg e circa 10 mg/kg, tra circa 1 mg/kg e circa 10 mg/kg, tra circa 5 mg/kg e circa 15 mg/kg, tra circa 10 mg/kg e circa 20 mg/kg, tra circa 15 mg/kg e circa 25 mg/kg, tra circa 20 mg/kg e circa 30 mg/kg, tra circa 25 mg/kg e circa 35 mg/kg, o tra circa 40 mg/kg e circa 50 mg/kg.

In alcune implementazioni, l'agente di RNAi è somministrato a una dose di circa 0,25 mg/kg, circa 0,5 mg/kg, circa 1 mg/kg, circa 2 mg/kg, circa 3 mg/kg, circa 4 mg/kg, circa 5 mg/kg, circa 6 mg/kg, circa 7 mg/kg, circa 8 mg/kg, circa 9 mg/kg, circa 10 mg/kg, circa 11 mg/kg, circa 12 mg/kg, circa 13 mg/kg, circa 14 mg/kg, circa 15 mg/kg, circa 16 mg/kg, circa 17 mg/kg, circa 18 mg/kg, circa 19 mg/kg, circa 20 mg/kg, circa 21 mg/kg, circa 22 mg/kg, circa 23 mg/kg, circa 24 mg/kg, circa 25 mg/kg, circa 26 mg/kg, circa 27 mg/kg, circa 28 mg/kg, circa 29 mg/kg, 30 mg/kg, circa 31 mg/kg, circa 32 mg/kg, circa 33 mg/kg, circa 34 mg/kg, circa 35 mg/kg, circa 36 mg/kg, circa 37 mg/kg, circa 38 mg/kg,

circa 39 mg/kg, circa 40 mg/kg, circa 41 mg/kg, circa 42 mg/kg, circa 43 mg/kg, circa 44 mg/kg, circa 45 mg/kg, circa 46 mg/kg, circa 47 mg/kg, circa 48 mg/kg, circa 49 mg/kg o circa 50 mg/kg. In una implementazione, l'agente per iRNA è somministrato a una dose di circa 25 mg/kg.

La dose di un agente di RNAi che è somministrata a un soggetto può essere personalizzata per bilanciare i rischi e i benefici di una particolare dose, ad esempio, per ottenere un livello desiderato di soppressione del gene PCSK9 (valutata, ad es., in base alla soppressione di mRNA PCSK9, all'espressione di proteina PCSK9, o a una riduzione nei livelli lipidici) o un effetto terapeutico o profilattico desiderato, evitando allo stesso tempo effetti collaterali indesiderabili.

In alcune implementazioni, l'agente di RNAi è somministrato in due o più dosi. Se desiderato per facilitare infusioni ripetute o frequenti, può essere consigliabile l'impianto di un dispositivo di erogazione, ad es., una pompa, uno stent semi-permanente (ad es., endovenoso, intraperitoneale, intracisternale o intracapsulare) o serbatoio. In alcune implementazioni, il numero o la quantità delle dosi successive dipende dal raggiungimento di un effetto desiderato, ad es., la soppressione di un gene PCSK9, o il raggiungimento di un effetto terapeutico o profilattico desiderato, ad es., la riduzione di un sintomo di ipercolesterolemia. In alcune implementazioni, l'agente di RNAi è somministrato secondo un programma. Ad esempio, l'agente per iRNA può essere somministrato una volta alla settimana, due volte alla

settimana, tre volte alla settimana, quattro volte alla settimana, o cinque volte alla settimana. In alcune implementazioni, il programma comporta somministrazioni distanziate in modo regolare, ad es., una all'ora, ogni quattro ore, ogni sei ore, ogni otto ore, ogni dodici ore, una volta al giorno, ogni 2 giorni, ogni 3 giorni, ogni 4 giorni, ogni 5 giorni, una volta alla settimana, una volta ogni due settimane, o una volta al mese. In altre forme di realizzazione, il programma comporta somministrazioni vicine tra di loro seguite da un periodo di tempo più lungo durante il quale l'agente non è somministrato. Ad esempio, il programma può comportare una serie iniziale di dosi che sono somministrate in un periodo di tempo relativamente stretto (ad es., circa ogni 6 ore, circa ogni 12 ore, circa ogni 24 ore, circa ogni 48 ore, o circa ogni 72 ore) seguite da un periodo di tempo più lungo (ad es., circa 1 settimana, circa 2 settimane, circa 3 settimane, circa 4 settimane, circa 5 settimane, circa 6 settimane, circa 7 settimane, o circa 8 settimane) durante il quale l'agente di RNAi non è somministrato. In una implementazione, l'agente di RNAi è inizialmente somministrato una volta all'ora ed è successivamente somministrato a un intervallo più lungo (ad es., una volta al giorno, ogni settimana, ogni due settimane, o ogni mese). In un'altra implementazione, l'agente di RNAi è inizialmente somministrato una volta al giorno ed è successivamente somministrato a un intervallo più lungo (ad es., ogni settimana, ogni due settimane, o ogni mese). In certe implementazioni, l'intervallo più lungo aumenta nel tempo o è determinato in base al raggiungimento di un effetto

desiderato. In una implementazione specifica, l'agente di RNAi è somministrato una volta al giorno durante una prima settimana, seguita da una dose alla settimana a partire dall'ottavo giorno di somministrazione. In un'altra implementazione specifica, l'agente di RNAi è somministrato ogni due giorni durante una prima settimana, seguita da una dose alla settimana a partire dall'ottavo giorno di somministrazione.

In una implementazione, l'agente per iRNA è somministrato due volte alla settimana. In una implementazione, l'agente per iRNA è somministrato due volte alla settimana a una dose di 1 mg/kg. In un'altra implementazione, l'agente per iRNA è somministrato due volte alla settimana a una dose di 2 mg/kg.

In una implementazione, l'agente per iRNA è somministrato una volta ogni due volte alla settimana. In una implementazione, l'agente per iRNA è somministrato una volta ogni due settimane a una dose di 1 mg/kg. In un'altra implementazione, l'agente per iRNA è somministrato una volta ogni due settimane a una dose di 2 mg/kg.

In una implementazione, l'agente per iRNA è somministrato una volta alla settimana. In una implementazione, l'agente per iRNA è somministrato una volta alla settimana a una dose di 0,5 mg/kg. In una implementazione, l'agente per iRNA è somministrato una volta alla settimana a una dose di 1 mg/kg. In un'altra implementazione, l'agente per iRNA è somministrato una volta alla settimana a una dose di 2 mg/kg.

In alcune implementazioni, l'agente di RNAi è somministrato in un regime di dosaggio che include una "fase di attacco" di somministrazioni vicine tra di loro che può essere seguita da una "fase di mantenimento", nella quale l'agente di RNAi è somministrato a intervalli più lunghi. In una implementazione, la fase di attacco comprende cinque somministrazioni giornaliere dell'agente di RNAi durante la prima settimana. In un'altra implementazione, la fase di mantenimento comprende una o due somministrazioni settimanali dell'agente di RNAi. In un'ulteriore implementazione, la fase di mantenimento dura 5 settimane. In una implementazione, la fase di attacco comprende la somministrazione di una dose di 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0,5 mg/kg cinque volte alla settimana. In un'altra implementazione, la fase di mantenimento comprende la somministrazione di una dose di 2 mg/kg, 1 mg/kg or 0,5 mg/kg una volta, due volte o tre volte alla settimana, una volta ogni due settimane, una volta ogni tre settimane, una volta al mese, una volta ogni due mesi, una volta ogni tre mesi, una volta ogni quattro mesi, una volta ogni cinque mesi, o una volta ogni sei mesi.

Qualsiasi di questi programmi può essere facoltativamente ripetuto per una o più iterazioni. Il numero di iterazioni può dipendere dal raggiungimento di un effetto desiderato, ad es., la soppressione di un gene PCSK9, e/o il raggiungimento di un effetto terapeutico o profilattico desiderato, ad es., la riduzione di livelli di colesterolo sierico o la riduzione di un sintomo di ipercolesterolemia.

In altre implementazioni, la somministrazione di un siRNA è somministrata in combinazione con un agente terapeutico aggiuntivo. Il siRNA e un agente terapeutico aggiuntivo possono essere somministrati in combinazione nella stessa composizione, ad es., per via parenterale, o l'agente terapeutico aggiuntivo può essere somministrato all'interno di una composizione separata o mediante un altro metodo descritto nella presente.

Esempi di agenti terapeutici aggiuntivi includono quelli noti per trattare un agente noto per trattare disturbi lipidici, come l'ipercolesterolemia, l'aterosclerosi o la dislipidemia. Ad esempio, un siRNA presentato nell'invenzione può essere somministrato con, ad es., un inibitore dell'HMG-CoA reduttasi (ad es., una statina), un fibrato, un sequestrante di acidi biliari, niacina, un agente antipiastrinico, un inibitore di enzima di conversione dell'angiotensina, un antagonista del recettore di angiotensina II (ad es., losartan potassico, come Cozaar® di Merck & Co.), un inibitore di acilcoenzima A-colesterolo aciltransferasi (ACAT), un inibitore dell'assorbimento del colesterolo, un inibitore della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP), un inibitore della proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (MTTP), un modulatore di colesterolo, un modulatore di acido biliare, un agonista del recettore attivato da proliferatori perossisomiali (PPAR), una terapia a base di geni, un agente di protezione vascolare composito (ad es., AGI-1067, di Atherogenics), un inibitore di glicoproteina IIb/IIIa, un composto di aspirina o simil-aspirina, un

inibitore IBAT (ad es., S-8921, di Shionogi), un inibitore di sintasi di squalene, o un inibitore della proteina chemoattrattiva monocitaria di tipo 1 (MCP)-I. Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi esemplificativi includono atorvastatina (Lipitor®/Tahor/Sortis/Torvast/Cardyl di Pfizer), pravastatina (Pravachol di Bristol-Myers Squibb, Mevalotin/Sanaprav di Sankyo), simvastatina (Zocor®/Sinvacor di Merck, Denan di Boehringer Ingelheim, Lipovas di Banyu), lovastatina (Mevacor/Mevinacor di Merck, Lovastatina, Cepa di Bexal; Liposcler di Schwarz Pharma), fluvastatina (Lescol®/Locol/Lochol di Novartis, Cranoc di Fujisawa, Digaril di Solvay), cerivastatina (Lipobay di Bayer/Baycol di GlaxoSmithKline), rosuvastatina (Crestor® di AstraZeneca), e pitivastatina (itavastatina/risivastatina) (Nissan Chemical, Kowa Kogyo, Sankyo, e Novartis). Fibrati esemplificativi includono, *ad es.,* bezafibrato (*ad es.,* Befizal®/Cedur®/Bezalip® di Roche, Bezatol di Kissei), clofibrato (*ad es*., Atromid-S® di Wyeth), fenofibrato (*ad es*., Lipidil/Lipantil di Fournier, Tricor® di Abbott, Lipantil di Takeda, generici), gemfibrozil (*ad es*., Lopid/Lipur di Pfizer) e ciprofibrato (Modalim® di Sanofi-Synthelabo). Sequestranti degli acidi biliari esemplificativi includono, *ad es*., colestiramina (Questran® e Questran Light™ di Bristol-Myers Squibb), colestipolo (*ad es*., Colestid di Pharmacia), e colesevelam (WelChol™ di Genzyme/Sankyo). Terapie di niacina esemplificative includono, ad es., formulazioni a rilascio immediato, come Nicobid di Aventis, Niacor di Upsher-Smith, Nicolar di Aventis, e Perycit di Sanwakagaku. Formulazioni a rilascio esteso di niacina includono, ad

es., Niaspan di Kos Pharmaceuticals e Slo-Niacin di Upsher-Smith. Agenti antipiastrinici esemplificativi includono, ad es., aspirina (ad es., aspirina di Bayer), clopidogrel (Plavix di Sanofi-Synthelabo/Bristol-Myers Squibb), e ticlopidina (ad es., Ticlid di Sanofi-Synthelabo e Panaldine di Daiichi). Altri composti simili ad aspirina utili in combinazione con un dsRNA bersagliante PCSK9 includono, ad es., Asacard (aspirina a rilascio lento, di Pharmacia) e Pamicogrel (Kanebo/Angelini Ricerche/CEPA). Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina esemplificativi includono, ad es., ramipril (*ad es.,* Altace di Aventis) ed enalapril (*ad es.,* Vasotec di Merck & Co.). Inibitori esemplificativi di acil CoA colesterolo acetiltransferasi (AC AT) includono, ad es., avasimibe (Pfizer), eflucimibe (BioMsrieux Pierre Fabre/Eli Lilly), CS-505 (Sankyo e Kyoto), e SMP-797 (Sumito). Inibitori esemplificativi dell'assorbimento di colesterolo includono, ad es., ezetimibe (Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals Zetia®) e Pamaqueside (Pfizer). Inibitori di CETP esemplificativi includono, ad es., Torcetrapib (chiamato anche CP-529414, Pfizer), JTT-705 (Japan Tobacco), e CETi-1 (Avant Immunotherapeutics). Inibitori esemplificativi della proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (MTTP) includono, ad es., implitapide (Bayer), R-103757 (Janssen), e CP-346086 (Pfizer). Altri modulatori di colesterolo esemplificativi includono, *ad es.*, NO- 1886 (Otsuka/TAP Pharmaceutical), CI-1027 (Pfizer), e WAY- 135433 (Wyeth-Ayerst).

Modulatori degli acidi biliari esemplificativi includono, ad es., HBS-107 (Hisamitsu/Banyu), Btg-511 (British Technology Group), BARI-1453 (Aventis), S-8921 (Shionogi), SD-5613 (Pfizer), e AZD-7806 (AstraZeneca). Agonisti esemplificativi del recettore attivato da proliferatori perossisomiali (PPAR) includono, ad es., tesaglitazar (AZ-242) (AstraZeneca), Netoglitazone (MCC-555) (Mitsubishi/ Johnson & Johnson), GW-409544 (Ligand Pharniaceuticals/GlaxoSmithKline), GW-501516 (Ligand Pharmaceuticals/GlaxoSmithKline), LY-929 (Ligand Pharmaceuticals e Eli Lilly), LY-465608 (Ligand Pharmaceuticals e Eli Lilly), LY-518674 (Ligand Pharmaceuticals e Eli Lilly), e MK-767 (Merck e Kyorin). Terapie a base di geni esemplificative includono, *ad es*., AdGWEGF 121.10 (GenVec), ApoAl (UCB Pharma/Groupe Fournier), EG-004 (Trinam) (Ark Therapeutics), e trasportatore della cassetta che lega ATP A1 (ABCA1) (CV Therapeutics/Incyte, Aventis, Xenon). Inibitori esemplificativi della glicoproteina IIb/IIIa includono, ad es., roxifiban (chiamato anche DMP754, Bristol-Myers Squibb), Gantofiban (Merck KGaA/Yamanouchi), e Cromafiban (Millennium Pharmaceuticals). Inibitori esemplificativi della sintasi di squalene includono, ad es., BMS-1884941 (Bristol-Myers Squibb), CP-210172 (Pfizer), CP-295697 (Pfizer), CP-294838 (Pfizer), e TAK-475 (Takeda). Un inibitore di MCP-I esemplificativo è, *ad es.,* RS-504393 (Roche Bioscience). L'agente anti-aterosclerotico BO- 653 (Chugai Pharmaceuticals), e il derivato dell'acido nicotinico Nyclin (Yamanouchi Pharmacuticals) sono anche

appropriati per la somministrazione in combinazione con un dsRNA presentato nell'invenzione. Politerapie esemplificative idonee per la somministrazione con un dsRNA bersagliante PCSK9 includono, ad es., advicor (Niacina/lovastatina di Kos Pharmaceuticals), amlodipina/atorvastatina (Pfizer), ed ezetimibe/simvastatina (ad es., Vytorin® 10/10, 10/20, 10/40, e 10/80 in compresse di Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals). Agenti per il trattamento dell'ipercolesterolemia, e idonei per la somministrazione in combinazione con un dsRNA bersagliante PCSK9 includono, ad es., lovastatina, niacina Altoprev® in compresse a rilascio esteso (Andrx Labs), lovastatina Caduet® in compresse (Pfizer), amlodipina besilato, atorvastatina calcio Crestor® in compresse (AstraZeneca), rosuvastatina calcio Lescol® in capsule (Novartis), fluvastatina sodio Lescol® (Reliant, Novartis), fluvastatina sodio Lipitor® in compresse (Parke-Davis), atorvastatina calcio Lofibra® in capsule (Gate), Niaspan in compresse a rilascio esteso (Kos), niacina Pravachol in compresse (Bristol-Myers Squibb), pravastatina sodio TriCor® in compresse (Abbott), fenofibrato Vytorin® 10/10 in compresse (Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals), ezetimibe, simvastatina WelChol™ in compresse (Sankyo), colesevelam cloridrato Zetia® in compresse (Schering), ezetimibe Zetia® in compresse (Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals), ed ezetimibe Zocor® in compresse(Merck).

In una implementazione, un agente per iRNA è somministrato in combinazione con una combinazione di ezetimibe/simvastatina (ad es.,

Vytorin® (Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals)). In una implementazione, l'agente per iRNA è somministrato al paziente, e in seguito l'agente terapeutico aggiuntivo è somministrato al paziente (o viceversa). In un'altra implementazione, l'agente per iRNA e l'agente terapeutico aggiuntivo sono somministrati contemporaneamente.

In un altro aspetto, la divulgazione presenta un metodo per insegnare a un utente finale, ad es., un badante o un soggetto, come somministrare un agente per iRNA descritto nella presente. Il metodo include, facoltativamente, fornire a un utente finale una o più dosi dell'agente per iRNA, e istruire l'utente finale sulla somministrazione dell'agente per iRNA in un regime descritto nella presente, istruendo così l'utente finale.

In un aspetto, la divulgazione fornisce un metodo per trattare un paziente selezionando un paziente in base al fatto che il paziente necessita di un abbassamento di LDL, abbassamento di LDL senza abbassamento di HDL, abbassamento di ApoB, o abbassamento del colesterolo totale. Il metodo include la somministrazione al paziente di un siRNA in una quantità sufficiente ad abbassare i livelli di LDL del paziente o livelli di ApoB, ad es., senza sostanzialmente abbassare i livelli di HDL.

La predisposizione genetica gioca un ruolo nello sviluppo di malattie associate al gene bersaglio, ad es., iperlipidemia. Pertanto, un paziente che necessita di un siRNA può essere identificato mediante la storia familiare, o, ad esempio, lo screening per uno o più marcatori o

varianti genetici. Esempi di geni coinvolti nell'iperlipidemia includono senza esservi limitati, ad *es.,* il recettore di LDL (LDLR), le apoliproteine (ApoAl, ApoB, ApoE, e simili), la proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP), la lipoproteina lipasi (LPL), la lipasi epatica (LIPC), la lipasi endoteliale (EL), la lecitina:colesterolo aciltransferasi (LCAT).

Un operatore sanitario, come un medico, un infermiere o un familiare, può considerare la storia familiare prima di prescrivere o somministrare un agente per iRNA dell'invenzione. In aggiunta, può essere eseguito un test per determinare un genotipo o fenotipo. Ad esempio, un test del DNA può essere eseguito su un campione di un paziente, ad es., un campione di sangue, per identificare il genotipo e/o fenotipo di PCSK9 prima che un dsRNA di PCSK9 sia somministrato al paziente. In un'altra forma di realizzazione, è eseguito un test per identificare un genotipo e/o fenotipo correlato, ad es., un genotipo LDLR. Esempi di varianti genetiche con il gene LDLR si trovano nell'arte, ad es., nelle pubblicazioni seguenti che sono incorporate per riferimento: Costanza et al (2005) Am J Epidemiol. 15;161(8):714-24; Yamada et al. (2008) J Med Genet. Jan;45(1):22-8, Epub 2007 Aug 31; e Boes et al (2009) Exp. Gerontol 44: 136-160, pubblicazione online il 17 novembre 2008.

VI. Kit

La presente divulgazione fornisce anche kit per usare qualsiasi degli agenti per iRNA e/o per eseguire qualsiasi dei metodi descritti.

Tali kit includono uno o più agenti di RNAi e le istruzioni per l'uso, ad es., le istruzioni per inibire l'espressione di un PCSK9 in una cellula facendo entrare la cellula in contatto con l'agente/gli agenti di RNAi in una quantità efficace per inibire l'espressione del PCSK9. I kit possono facoltativamente comprendere anche mezzi per far entrare la cellula in contatto con l'agente di RNAi (ad es., un dispositivo di iniezione), o mezzi per misurare l'inibizione di PCSK9 (ad es., mezzi per misurare l'inibizione di mRNA di PCSK9 o proteina TTR). Tali mezzi per misurare l'inibizione di PCSK9 possono comprendere un mezzo per ottenere un campione da un soggetto, come ad es., un campione di plasma. I kit dell'invenzione possono facoltativamente comprendere anche mezzi per somministrare l'agente(i) per RNAi a un soggetto o mezzi per determinare la quantità terapeuticamente efficace o profilatticamente efficace.

Salvo diversamente definito, tutti i termini tecnici e scientifici usati nella presente hanno lo stesso significato comunemente compreso dal tecnico ordinario del ramo al quale è rivolta questa invenzione. Sebbene metodi e materiali simili o equivalenti a quelli descritti nella presente possano essere utilizzati nella pratica o nell'analisi degli iRNA e dei metodi, metodi e materiali adatti vengono descritti di seguito. In caso di conflitto, prevarrà la presente descrizione, incluse le definizioni. Inoltre, i materiali, i metodi, e gli esempi sono solamente illustrativi e non intendono essere limitativi.

ESEMPI

Materiali e metodi

Negli esempi sono stati usati i seguenti materiali e metodi.

Sintesi di cDNA usando il kit per trascrizione inversa di cDNA a elevata capacità ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, # di cat. 4368813)

Una master mix di 2 µl di Tampone 10X, 0,8 µl di dNTP 25X, 2 µl di primer casuali, 1 µl di trascrittasi inversa, 1 µl di inibitore di RNasi e 3,2 µl di H_2O per reazione sono stati aggiunti in 10 µl di RNA totale. Il cDNA è stato generato usando un termociclatore Bio-Rad C-1000 o S-1000 (Hercules, CA) attraverso le seguenti fasi: 25°C per 10 minuti, 37°C per 120 minuti, 85°C per 5 secondi, e 4°C di mantenimento.

Coltura cellulare e trasfezioni

Cellule Hep3B, HepG2 o HeLa (ATCC, Manassas, VA) sono state coltivate fino a quasi confluenza a 37°C in una atmosfera con CO_2 al 5% in terreni raccomandati (ATCC) integrate con il 10% di FBS e glutammina (ATCC) prima di essere rilasciate dalla piastra mediante tripsinizzazione. Per doppi filamenti sottoposti a screening in formato a 96 pozzetti, la trasfezione è stata realizzata aggiungendo 44,75 µl di Opti-MEM più 0,25 µl di Lipofectamine RNAiMax per pozzetto (Invitrogen, Carlsbad CA, numero di catalogo 13778-150) a 5 µl di ciascuno dei doppi filamenti di siRNA in un singolo pozzetto in una piastra da 96 pozzetti. La miscela è stata quindi incubata a temperatura ambiente per 15 minuti. Cinquanta µl di terreno di crescita completo senza antibiotico contenente ~2 $x10^4$ cellule sono stati quindi aggiunti

alla miscela di siRNA. Per doppi filamenti sottoposti a screening in formato a 384 pozzetti, 5 µl di Opti-MEM più 0,1 µl di Lipofectamine RNAiMax (Invitrogen, Carlsbad CA, numero di catalogo 13778-150) sono stati miscelati con 5 µl di ciascuno dei doppi filamenti di siRNA per singolo pozzetto. La miscela è stata quindi incubata a temperatura ambiente per 15 minuti cui è seguita l'aggiunta di 40µl di terreno di crescita completo senza antibiotico contenente ~8 $x10^3$ cellule. Le cellule sono state incubate per 24 ore prima della purificazione dell'RNA. Esperimenti con singola dose sono stati realizzati a 10nM e 0,1nM di concentrazione finale di doppi filamenti e gli esperimenti di dose-risposta sono stati eseguiti usando 8 x 5 volte diluizioni seriali a partire da 2nM.

Trasfezione con assorbimento libero

Cinque µl di ciascun siRNA coniugato con GalNac in PBS sono stati combinati con $3X10^4$ epatociti di scimmia *Cynomolgus* crioconservati scongelati al momento (In Vitro Technologies- Celsis, Baltimore, MD; lot#JQD) risospesi in 95 µl di mezzo In Vitro Gro CP (In Vitro Technologies- Celsis, Baltimore, MD) in ciascun pozzetto di una piastra da 96 pozzetti o 5 ul di siRNA e 45 µl di mezzo contenente $1,2x10^3$ cellule per formato di piastra da 384 pozzetti. La miscela è stata incubata per circa 24 ore a 37°C in un'atmosfera di CO_2 al 5%. I siRNA sono stati testati a più concentrazioni tra 500 e 0,1 nM per esperimenti a dose singola e usando 8 X 5 volte diluizioni seriali a partire da 500 nM per esperimenti dose-risposta.

Isolamento dell'RNA totale usando il kit di isolamento dell'RNA DYNABEADS (Invitrogen, # di catalogo: 610-12)

Le cellule sono state raccolte e lisate in 150 µl di tampone di lisi/legame e quindi miscelate per 5 minuti a 850 rpm usando un termomiscelatore Eppendorf (la velocità di miscelazione era costante in tutto il processo). Dieci microlitri di biglie magnetiche e 80 µl di tampone di lisi/legame sono stati aggiunti a una piastra a fondo curvo e miscelati per 1 minuto. Le biglie magnetiche sono state catturate usando una barra magnetica e il surnatante è stato rimosso senza alterare le biglie. Dopo la rimozione del surnatante, le cellule lisate sono state aggiunte alle biglie rimanenti e miscelate per 5 minuti. Dopo la rimozione del surnatante, le biglie magnetiche sono state lavate 2 volte con 150 µl di Tampone di lavaggio A, e miscelate per 1 minuto. Le biglie sono state nuovamente catturate e il surnatante rimosso. Le biglie sono state lavate quindi con 150 µl di Tampone di lavaggio B, catturate e il surnatante è stato rimosso. Le biglie sono state successivamente lavate con 150 µl di Tampone di eluizione, catturate e il surnatante è rimosso. Le biglie sono state lasciate asciugare per 2 minuti. Dopo l'asciugatura, 50 µl di tampone di eluizione sono stati aggiunti e miscelati per 5 minuti a 70°C. Le biglie sono state catturate su magnete per 5 minuti. Cinquanta µl di surnatante sono stati rimossi e aggiunti a un'altra piastra da 96 pozzetti.

Per il formato da 384 pozzetti, le cellule sono state lisate per un minuto aggiungendo 50 µl di tampone di lisi/legame. Sono stati usati

due µl di biglie magnetiche per pozzetto. Il volume richiesto di biglie è stato aliquotato, catturato su una barra magnetica, e la soluzione di conservazione delle biglie è stata rimossa. Le biglie sono state quindi risospese nel volume richiesto di tampone di lisi/legame (25 µl per pozzetto) e 25 µl di sospensione di biglie sono stati aggiunti alle cellule lisate. La miscela di lisato-biglie è stata incubata per 10 minuti su un VibraTransaltor a impostazione #7 (UnionScientific Corp., Randallstown, MD). Successivamente le biglie sono state catturate usando una barra magnetica, il surnatante rimosso e le biglie sono state lavate una volta con 90 µl di Tampone A, cui sono seguite fasi di lavaggio singolo con 90 µl di Tampone B e 100 µl di Tampone di eluizione. Le biglie sono state imbevute in ciascun tampone di lavaggio per ~1 minuto (nessuna agitazione inclusa). Dopo l'ultima fase di lavaggio, le biglie sono state risospese in 15 µl di tampone di eluizione per 5 minuti a 70°C, cui è seguita la cattura delle biglie e la rimozione del surnatante (fino a 8 µl) per sintesi di cDNA e/o conservazione di RNA purificato (-20°C).

PCR in tempo reale

Due µl di cDNA sono stati aggiunti a una master mix contenente 0,5µl di sonda GAPDH TaqMan (Applied Biosystems, numero di catalogo 4326317E), 0,5µl di sonda PCSK9 TaqMan (Applied Biosystems, numero di catalogo Hs03037355_m1) per cellule umane o 0,5µl di saggio personalizzato *Cynomolgus* GAPDH TaqMan (150nM di cyno GAP F primer-5'GCATCCTGGGCTACACTGA (SEQ ID

NO: 5); 150nM di primer cyno GAP R -5'-TGGGTGTCGCTGTTGAAGTC (SEQ ID NO: 6) 250nM di sonda cyno GAP- 5'-5HEX-CCAGGTGGTCTCCTCC-BHQ1-Q-3' (SEQ ID NO: 7)), 0,5µl di saggio personalizzato *Cynomolgus* PCSK9 TaqMan (900nM cyno PCSK9 F primer 5'-ACGTGGCTGGCATTGCA (SEQ ID NO: 8); 900nM di primer cyno PCSK9 R 5'-AAGTGGATCAGTCTCTGCCTCAA (SEQ ID NO: 9); 250nM di sonda cyno PCSK9 5'-6FAM-CATGATGCTGTCTGCCGAGCCG-BHQ1-Q-3' (SEQ ID NO: 10)) per cellule di *Cynomolgus* e 5µl di master mix di sonda Lightcycler 480 (Roche, numero di catalogo 04887301001) per pozzetto in una piastra da 384 pozzetti (Roche, numero di catalogo 04887301001). La PCR in tempo reale è stata realizzata in un sistema per PCR in tempo reale Roche LC480 (Roche) usando il saggio ΔΔCt(RQ). Ciascun doppio filamento è stato testato in due trasfezioni indipendenti e ciascuna trasfezione è stata analizzata in duplicato, salvo diversamente indicato.

Per il calcolo della variazione di volte relativa, i dati in tempo reale sono stati analizzati usando il metodo ΔΔCt e normalizzati sui saggi realizzati con cellule trasfettate con 10 nM di AD-1955, o cellule trasfettate mock. Per i saggi di assorbimento libero i dati sono stati normalizzati su cellule trattate con PBS o GalNAc-1955 (concentrazione massima usata per composti sperimentali). Le IC_{50} sono state calcolate usando un modello di interpolazione a 4 parametri usando XLFit e normalizzate sulle cellule trasfettate con AD-1955 nello stesso intervallo di dosi, o sulla sua dose più bassa.

Le sequenze senso e antisenso di AD-1955 sono: SENSO: 5'-cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT-3' (SEQ ID NO: 11); e ANTISENSO: 5'-UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT-3' (SEQ ID NO: 12).

Tabella B: Le abbreviazioni includono monomeri di nucleotidi usati nella rappresentazione delle sequenze di acido nucleico.

Abbreviazione	**Nucleotide/i**
A	Adenosina-3'-fosfato
Ab	beta-L-adenosina-3’-fosfato
Af	2'-fluoroadenosina-3'-fosfato
Afs	2'-fluoroadenosina-3'-fosforotioato
As	adenosina-3'-fosforotioato
C	citidina-3'-fosfato
Cb	beta-L-citidina-3’-fosfato
Cf	2'-fluorocitidina-3'-fosfato
Cfs	2'-fluorocitidina-3'-fosforotioato
Cs	citidina-3'-fosforotioato
G	guanosina-3'-fosfato
Gb	beta-L-guanosina-3’-fosfato
Gbs	beta-L-guanosina-3’-fosforotioato
Gf	2'-fluoroguanosina-3'-fosfato

Gfs	2'-fluoroguanosina-3'-fosforotioato
Gs	guanosina-3'-fosforotioato
T	5'-metiluridina-3'-fosfato
Tf	2'-fluoro-5-metiluridina-3'-fosfato
Tfs	2'-fluoro-5-metiluridina-3'-fosforotioato
Ts	5-metiluridina-3'-fosforotioato
U	uridina-3'-fosfato
Uf	2'-fluorouridina-3'-fosfato
Ufs	2'-fluorouridina -3'-fosforotioato
Us	uridina -3'-fosforotioato
N	qualsiasi nucleotide (G, A, C, T o U)
a	2'-O-metiladenosina-3'-fosfato
as	2'-O-metiladenosina-3'-fosforotioato
c	2'-O-metilcitidina-3'-fosfato
cs	2'-O-metilcitidina-3'-fosforotioato
g	2'-O-metilguanosina-3'-fosfato
gs	2'-O-metilguanosina-3'-fosforotioato
t	2'-O-metil-5-metiluridina-3'-fosfato
ts	2'-O-metil-5-metiluridina-3'-fosforotioato

u	2'-O-metiluridina-3'-fosfato
us	2'-O-metiluridina-3'-fosforotioato
dT	2'-deossitimidina
dTs	2’-deossitimidina-3'-fosforotioato
dU	2'-deossiuridina
s	Collegamento fosforotioato
L96	N-[tris(GalNAc-alchil)-amidodecanoil)]-4-idrossiprolinol Hyp-(GalNAc-alchil)3
(Aeo)	2'-O-metossietiladenosina-3'-fosfato
(Aeos)	2'-O-metossietiladenosina-3'-fosforotioato
(Geo)	2'-O-metossietilguanosina-3'-fosfato
(Geos)	2'-O-metossietilguanosina-3'-fosforotioato
(Teo)	2'-O-metossietil-5-metiluridina-3'-fosfato
(Teos)	2'-O-metossietil-5-metiluridina-3'-fosforotioato
(m5Ceo)	2'-O-metossietil-5-metilcitidina-3'-fosfato
(m5Ceos)	2'-O-metossietil-5-metilcitidina-3'-fosforotioato
(A3m)	3'-O-metiladenosina-2'-fosfato
(A3mx)	3'-O-metil-xylofuranosiladenosina-2'-fosfato
(G3m)	3'-O-metilguanosina-2'-fosfato

(G3mx)	3'-O-metil-xylofuranosilguanosina-2'-fosfato
(C3m)	3'-O-metilcitidina-2'-fosfato
(C3mx)	3'-O-metil-xylofuranosilcitidina-2'-fosfato
(U3m)	3'-O-metiluridina-2'-fosfato
(U3mx)	3'-O-metilxilouridina-2'-fosfato
(Chd)	2'-O-esadecil-citidina-3'-fosfato
(pshe)	Idrossietilfosforotiato
(Uhd)	2'-O-esadecil-uridina-3'-fosfato
(Tgn)	S-Isomero di acido nucleico timidina-glicole (GNA)
(Cgn)	Acido nucleico citidina-glicole (GNA)
(Chd)	2'-O-esadecil-citidina-3'-fosfato
(Ggn)	2'-O-esadecil-citidina-3'-fosfato
(Agn)	Acido nucleico adenosina-glicole (GNA)
P	5'-fosfato
(m5Cam)	2'-O-(N-metilacetammide)-5-metilcitidina-3'-fosfato
(m5Cams)	2'-O-(N-metilacetammide)-5-metilcitidina-3'-fosforotioato
(Tam)	2'-O-(N-metilacetammide)timidina-3'-fosfato
(Tams)	2'-O-(N-metilacetammide)timidina-3'-fosforotioato
(Aam)	2'-O-(N-metilacetammide)adenosina-3'-fosfato

(Aams)	2'-O-(N-metilacetammide)adenosina-3'-fosforotioato
(Gam)	2'-O-(N-metilacetammide)guanosina-3'-fosfato
(Gams)	2'-O-(N-metilacetammide)guanosina-3'-fosforotioato
(Uyh)	2'-O-(1-esil-4-metilene-1,2,3-triazolil)-uridina-3'-fosfato
(Ayh)	2'-O-(1-esil-4-metilene-1,2,3-triazolil)-adenosina-3'-fosfato
(Gyh)	2'-O-(1-esil-4-metilene-1,2,3-triazolil)-guanosina-3'-fosfato
(Cyh)	2'-O-(1-esil-4-metilene-1,2,3-triazolil)-citidina-3'-fosfato

Esempio 1. ***Sintesi di oligonucleotidi coniugati a GalNAc***

Una serie di doppi filamenti di siRNA attraversanti la sequenza di mRNA di PCSK9 è stata progettata, sintetizzata e coniugata con un GalNAc trivalente sull'estremità 3 del filamento senso usando le tecniche descritte sopra. Le sequenze di questi doppi filamenti sono mostrate in Tabella 1. Queste stesse sequenze sono anche state sintetizzate con varie modificazioni nucleotidiche e coniugate con un GalNAc trivalente. Le sequenze dei doppi filamenti modificati sono mostrate in Tabella 2.

Tabella 1. Sequenze non modificate di PCSK9

Nome doppio filamento	Nome oligo senso	Seq. trans. senso	SEQ ID NO:	Nome oligo antisenso	Seq. trans. antisenso	SEQ ID NO:	Inizia con NM_174936.3	Finisce con NM_174936.3
AD-53649.1	A-110542.1	CGAGGACGGCGACUACGAGGA	13	A-109239.2	UCCUCGUAGUCGCCGUCCUCGUC	234	459	481
AD-53661.1	A-110544.1	ACCGCUGCGCCAAGGAUCCGU	14	A-109243.2	ACGGAUCCUUGGCGCAGCGGUGG	235	554	576
AD-53667.1	A-110545.1	GCUGCGCCAAGGAUCCGUGGA	15	A-109245.2	UCCACGGAUCCUUGGCGCAGCGG	236	557	579
AD-53679.1	A-110547.1	CUACGUGGUGGUGCUGAAGGA	16	A-109249.2	UCCUUCAGCACCACCACGUAGGU	237	591	613
AD-53685.1	A-110548.1	CCCGCCGGGGAUACCUCACCA	17	A-109251.2	UGGUGAGGUAUCCCCGGCGGGCA	238	668	690
AD-53691.1	A-110549.1	CCGCCGGGGAUACCUCACCAA	18	A-109253.2	UUGGUGAGGUAUCCCCGGCGGGC	239	669	691
AD-53650.1	A-110550.1	GCCGGGGAUACCUCACCAAGA	19	A-109255.2	UCUUGGUGAGGUAUCCCCGGCGG	240	671	693

AD-53656.1	A-110551.1	CCGGGGAUACCUCACCAAGAU	20	A-109257.2	AUCUUGGUGAGGUAUCCCCGGCG	241	672	694
AD-53668.1	A-110553.1	AUACCUCACCAAGAUCCUGCA	21	A-109261.2	UGCAGGAUCUUGGUGAGGUAUCC	242	678	700
AD-53674.1	A-110554.1	CACCAAGAUCCUGCAUGUCUU	22	A-109263.2	AAGACAUGCAGGAUCUUGGUGAG	243	684	706
AD-53680.1	A-110555.1	CAAGAUCCUGCAUGUCUUCCA	23	A-109265.2	UGGAAGACAUGCAGGAUCUUGGU	244	687	709
AD-53692.1	A-110557.1	GUUGCCCCAUGUCGACUACAU	24	A-109269.2	AUGUAGUCGACAUGGGGCAACUU	245	768	790
AD-53651.1	A-110558.1	GCCCCAUGUCGACUACAUCGA	25	A-109271.2	UCGAUGUAGUCGACAUGGGGCAA	246	771	793
AD-53657.1	A-110559.1	CCAUGUCGACUACAUCGAGGA	26	A-109273.2	UCCUCGAUGUAGUCGACAUGGGG	247	774	796
AD-53663.1	A-110560.1	UCGACUACAUCGAGGAGGACU	27	A-109275.2	AGUCCUCCUCGAUGUAGUCGACA	248	779	801
AD-53669.1	A-110561.1	ACUACAUCGAGGAGGACUCCU	28	A-109277.2	AGGAGUCCUCCUCGAUGUAGUCG	249	782	804
AD-53675.1	A-110562.1	UACAUCGAGGAGGACUCCUCU	29	A-109279.2	AGAGGAGUCCUCCUCGAUGUAGU	250	784	806
AD-53681.1	A-110563.1	UCGAGGAGGACUCCUCUGUCU	30	A-109281.2	AGACAGAGGAGUCCUCCUCGAUG	251	788	810
AD-53687.1	A-110564.1	CGAGGAGGACUCCUCUGUCUU	31	A-109283.2	AAGACAGAGGAGUCCUCCUCGAU	252	789	811

AD-53693.1	A-110565.1	GUACCGGGCGGAUGAAUACCA	32	A-109285.2	UGGUAUUCAUCCGCCCGGUACCG	253	855	877
AD-53652.1	A-110566.1	CCUGGUGGAGGUGUAUCUCCU	33	A-109287.2	AGGAGAUACACCUCCACCAGGCU	254	894	916
AD-53658.1	A-110567.1	CUGGUGGAGGUGUAUCUCCUA	34	A-109289.2	UAGGAGAUACACCUCCACCAGGC	255	895	917
AD-53664.1	A-110568.1	GGUGGAGGUGUAUCUCCUAGA	35	A-109291.2	UCUAGGAGAUACACCUCCACCAG	256	897	919
AD-53670.1	A-110569.1	UGGAGGUGUAUCUCCUAGACA	36	A-109293.2	UGUCUAGGAGAUACACCUCCACC	257	899	921
AD-53676.1	A-110570.1	AGGUGUAUCUCCUAGACACCA	37	A-109295.2	UGGUGUCUAGGAGAUACACCUCC	258	902	924
AD-53682.1	A-110571.1	GUAUCUCCUAGACACCAGCAU	38	A-109297.2	AUGCUGGUGUCUAGGAGAUACAC	259	906	928
AD-53688.1	A-110572.1	UAUCUCCUAGACACCAGCAUA	39	A-109299.2	UAUGCUGGUGUCUAGGAGAUACA	260	907	929
AD-53694.1	A-110573.1	UCUCCUAGACACCAGCAUACA	40	A-109301.2	UGUAUGCUGGUGUCUAGGAGAUA	261	909	931
AD-53653.1	A-110574.1	UCCUAGACACCAGCAUACAGA	41	A-109303.2	UCUGUAUGCUGGUGUCUAGGAGA	262	911	933
AD-53659.1	A-110575.1	AGACACCAGCAUACAGAGUGA	42	A-109305.2	UCACUCUGUAUGCUGGUGUCUAG	263	915	937
AD-53665.1	A-110576.1	CACCAGCAUACAGAGUGACCA	43	A-109307.2	UGGUCACUCUGUAUGCUGGUGUC	264	918	940

AD-53671.1	A-110577.1	UACAGAGUGACCACCGGGAAA	44	A-109309.2	UUUCCCGGUGGUCACUCUGUAUG	265	926	948
AD-53677.1	A-110578.1	ACAGAGUGACCACCGGGAAAU	45	A-109311.2	AUUUCCCGGUGGUCACUCUGUAU	266	927	949
AD-53683.1	A-110579.1	GAGUGACCACCGGGAAAUCGA	46	A-109313.2	UCGAUUUCCCGGUGGUCACUCUG	267	930	952
AD-53689.1	A-110580.1	GGAAAUCGAGGGCAGGGUCAU	47	A-109315.2	AUGACCCUGCCCUCGAUUUCCCG	268	942	964
AD-53695.1	A-110581.1	AAUCGAGGGCAGGGUCAUGGU	48	A-109317.2	ACCAUGACCCUGCCCUCGAUUUC	269	945	967
AD-53654.1	A-110582.1	GCAGGGUCAUGGUCACCGACU	49	A-109319.2	AGUCGGUGACCAUGACCCUGCCC	270	953	975
AD-53660.1	A-110583.1	CAGGGUCAUGGUCACCGACUU	50	A-109321.2	AAGUCGGUGACCAUGACCCUGCC	271	954	976
AD-53666.1	A-110584.1	GGUCAUGGUCACCGACUUCGA	51	A-109323.2	UCGAAGUCGGUGACCAUGACCCU	272	957	979
AD-53672.1	A-110585.1	UCAUGGUCACCGACUUCGAGA	52	A-109325.2	UCUCGAAGUCGGUGACCAUGACC	273	959	981
AD-53678.1	A-110586.1	AGGACGGGACCCGCUUCCACA	53	A-109327.2	UGUGGAAGCGGGUCCCGUCCUCC	274	992	1014
AD-53684.1	A-110587.1	CGGGACCCGCUUCCACAGACA	54	A-109329.2	UGUCUGUGGAAGCGGGUCCCGUC	275	996	1018
AD-53690.1	A-110588.1	UCCACAGACAGGCCAGCAAGU	55	A-109331.2	ACUUGCUGGCCUGUCUGUGGAAG	276	1007	1029

AD-53696.1	A-110589.1	CCUGCGCGUGCUCAACUGCCA	56	A-109333.2	UGGCAG U UGAGCACGCGCAGGCU	277	1107	1129
AD-53702.1	A-110590.1	CUGCGCGUGCUCAACUGCCAA	57	A-109335.2	UUGGCAGUUGAGCACGCGCAGGC	278	1108	1130
AD-53708.1	A-110591.1	CGUGCUCAACUGCCAAGGGAA	58	A-109337.2	UUCCCUUGGCAGUUGAGCACGCG	279	1113	1135
AD-53714.1	A-110592.1	CACCCUCAUAGGCCUGGAGUU	59	A-109339.2	AACUCCAGGCCUAUGAGGGUGCC	280	1149	1171
AD-53720.1	A-110593.1	ACCCUCAUAGGCCUGGAGUUU	60	A-109341.2	AAACUCCAGGCCUAUGAGGGUGC	281	1150	1172
AD-53726.1	A-110594.1	CCCUCAUAGGCCUGGAGUUUA	61	A-109343.2	UAAACUCCAGGCCUAUGAGGGUG	282	1151	1173
AD-53732.1	A-110595.1	CCUCAUAGGCCUGGAGUUUAU	62	A-109345.2	AUAAACUCCAGGCCUAUGAGGGU	283	1152	1174
AD-53738.1	A-110596.1	CUCAUAGGCCUGGAGUUUAUU	63	A-109347.2	AAUAAACUCCAGGCCUAUGAGGG	284	1153	1175
AD-53697.1	A-110597.1	UAGGCCUGGAGUUUAUUCGGA	64	A-109349.2	UCCGAAUAAACUCCAGGCCUAUG	285	1157	1179
AD-53703.1	A-110598.1	AGGCCUGGAGUUUAUUCGGAA	65	A-109351.2	UUCCGAAUAAACUCCAGGCCUAU	286	1158	1180
AD-53709.1	A-110599.1	GGCCUGGAGUUUAUUCGGAAA	66	A-109353.2	UUUCCGAAUAAACUCCAGGCCUA	287	1159	1181

AD-53715.1	A-110600.1	GCCUGGAGUUUAUUCGGAAAA	67	A-109355.2	UUUUCCGAAUAAACUCCAGGCCU	288	1160	1182
AD-53721.1	A-110601.1	GGAGUUUAUUCGGAAAAGCCA	68	A-109357.2	UGGCUUUUCCGAAUAAACUCCAG	289	1164	1186
AD-53727.1	A-110602.1	GUUUAUUCGGAAAAGCCAGCU	69	A-109359.2	AGCUGGCUUUUCCGAAUAAACUC	290	1167	1189
AD-53733.1	A-110603.1	GGGCUGGGGUCGUGCUGGUCA	70	A-109361.2	UGACCAGCACGACCCCAGCCCUC	291	1277	1299
AD-53739.1	A-110604.1	GGUCACCGCUGCCGGCAACUU	71	A-109363.2	AAGUUGCCGGCAGCGGUGACCAG	292	1293	1315
AD-53698.1	A-110605.1	GGGACGAUGCCUGCCUCUACU	72	A-109365.2	AGUAGAGGCAGGCAUCGUCCCGG	293	1316	1338
AD-53704.1	A-110606.1	CAACUUUGGCCGCUGUGUGGA	73	A-109367.2	UCCACACAGCGGCCAAAGUUGGU	294	1419	1441
AD-53710.1	A-110607.1	UUGGCCGCUGUGUGGACCUCU	74	A-109369.2	AGAGGUCCACACAGCGGCCAAAG	295	1424	1446
AD-53716.1	A-110608.1	UGGCCGCUGUGUGGACCUCUU	75	A-109371.2	AAGAGGUCCACACAGCGGCCAAA	296	1425	1447
AD-53722.1	A-110609.1	GGCCGCUGUGUGGACCUCUUU	76	A-109373.2	AAAGAGGUCCACACAGCGGCCAA	297	1426	1448
AD-53728.1	A-110610.1	UGUGUGGACCUCUUUGCCCCA	77	A-109375.2	UGGGGCAAAGAGGUCCACACAGC	298	1432	1454
AD-53734.1	A-110611.1	GGGAGGACAUCAUUGGUGCCU	78	A-109377.2	AGGCACCAAUGAUGUCCUCCCCU	299	1454	1476

AD-53740.1	A-110612.1	ACUGCAGCACCUGCUUUGUGU	79	A-109379.2	ACACAAAGCAGGUGCUGCAGUCG	300	1481	1503
AD-53699.1	A-110613.1	GCAUUGCAGCCAUGAUGCUGU	80	A-109381.2	ACAGCAUCAUGGCUGCAAUGCCA	301	1541	1563
AD-53705.1	A-110614.1	GUUGAGGCAGAGACUGAUCCA	81	A-109383.2	UGGAUCAGUCUCUGCCUCAACUC	302	1590	1612
AD-53711.1	A-110615.1	UGAGGCAGAGACUGAUCCACU	82	A-109385.2	AG UGGAUCAG UCUCUGCCUCAAC	303	1592	1614
AD-53717.1	A-110616.1	GAGGCAGAGACUGAUCCACUU	83	A-109387.2	AAGUGGAUCAGUCUCUGCCUCAA	304	1593	1615
AD-53723.1	A-110617.1	GGCAGAGACUGAUCCACUUCU	84	A-109389.2	AGAAGUGGAUCAGUCUCUGCCUC	305	1595	1617
AD-53729.1	A-110618.1	CAGAGACUGAUCCACUUCUCU	85	A-109391.2	AGAGAAGUGGAUCAGUCUCUGCC	306	1597	1619
AD-53735.1	A-110619.1	ACUGAUCCACUUCUCUGCCAA	86	A-109393.2	UUGGCAGAGAAGUGGAUCAGUCU	307	1602	1624
AD-53741.1	A-110620.1	AUCCACUUCUCUGCCAAAGAU	87	A-109395.2	AUCUUUGGCAGAGAAGUGGAUCA	308	1606	1628
AD-53700.1	A-110621.1	GGCCUGGUUCCCUGAGGACCA	88	A-109397.2	UGGUCCUCAGGGAACCAGGCCUC	309	1638	1660
AD-53706.1	A-110622.1	GGUACUGACCCCCAACCUGGU	89	A-109399.2	ACCAGGUUGGGGGUCAGUACCCG	310	1662	1684
AD-53712.1	A-110623.1	GUUGGCAGCUGUUUUGCAGGA	90	A-109401.2	UCCUGCAAAACAGCUGCCAACCU	311	1715	1737

AD-53718.1	A-110624.1	UGGCAGCUGUUUUGCAGGACU	91	A-109403.2	AGUCCUGCAAAACAGCUGCCAAC	312	1717	1739
AD-53724.1	A-110625.1	GCAGCUGUUUUGCAGGACUGU	92	A-109405.2	ACAGUCCUGCAAAACAGCUGCCA	313	1719	1741
AD-53730.1	A-110626.1	UCUGCCGGGCCCACAACGCUU	93	A-109407.2	AAGCGUUGUGGGCCCGGCAGACC	314	1883	1905
AD-53736.1	A-110627.1	CUGCCGGGCCCACAACGCUUU	94	A-109409.2	AAAGCGUUGUGGGCCCGGCAGAC	315	1884	1906
AD-53742.1	A-110628.1	GCCCACAACGCUUUUGGGGGU	95	A-109411.2	ACCCCCAAAAGCGUUGUGGGCCC	316	1891	1913
AD-53701.1	A-110629.1	CGCUUUUGGGGGUGAGGGUGU	96	A-109413.2	ACACCCUCACCCCCAAAAGCGUU	317	1899	1921
AD-53707.1	A-110630.1	CUUUUGGGGGUGAGGGUGUCU	97	A-109415.2	AGACACCCUCACCCCCAAAAGCG	318	1901	1923
AD-53713.1	A-110631.1	UUUUGGGGGUGAGGGUGUCUA	98	A-109417.2	UAGACACCCUCACCCCCAAAAGC	319	1902	1924
AD-53719.1	A-110632.1	GGGGUGAGGGUGUCUACGCCA	99	A-109419.2	UGGCGUAGACACCCUCACCCCCA	320	1907	1929
AD-53725.1	A-110633.1	GGGUGAGGGUGUCUACGCCAU	100	A-109421.2	AUGGCGUAGACACCCUCACCCCC	321	1908	1930
AD-53731.1	A-110634.1	GGUGAGGGUGUCUACGCCAUU	101	A-109423.2	AAUGGCGUAGACACCCUCACCCC	322	1909	1931
AD-53737.1	A-110635.1	AGGGUGUCUACGCCAUUGCCA	102	A-109425.2	UGGCAAUGGCGUAGACACCCUCA	323	1913	1935

AD-53743.1	A-110636.1	GUGUCUACGCCAUUGCCAGGU	103	A-109427.2	ACCUGGCAAUGGCGUAGACACCC	324	1916	1938
AD-53749.1	A-110637.1	UGCAGCGUCCACACAGCUCCA	104	A-109429.2	UGGAGCUGUGUGGACGCUGCAGU	325	1960	1982
AD-53755.1	A-110638.1	GCAUGGGGACCCGUGUCCACU	105	A-109431.2	AGUGGACACGGGUCCCCAUGCUG	326	1994	2016
AD-53761.1	A-110639.1	CCCACAAGCCGCCUGUGCUGA	106	A-109433.2	UCAGCACAGGCGGCU UG UGGG UG	327	2078	2100
AD-53767.1	A-110640.1	GAGGCCACGAGG UCAGCCCAA	107	A-109435.2	UUGGGCUGACCUCGUGGCCUCAG	328	2097	2119
AD-53773.1	A-110641.1	CACGAGGUCAGCCCAACCAGU	108	A-109437.2	ACUGGUUGGGCUGACCUCGUGGC	329	2102	2124
AD-53779.1	A-110642.1	GGGAGGCCAGCAUCCACGCUU	109	A-109439.2	AAGCGUGGAUGCUGGCCUCCCUG	330	2135	2157
AD-53785.1	A-110643.1	AUCCACGCUUCCUGCUGCCAU	110	A-109441.2	AUGGCAGCAGGAAGCGUGGAUGC	331	2146	2168
AD-53744.1	A-110644.1	GGAAUGCAAAGUCAAGGAGCA	111	A-109443.2	UGCUCCUUGACUUUGCAUUCCAG	332	2178	2200
AD-53750.1	A-110645.1	AAUCCCGGCCCCUCAGGAGCA	112	A-109445.2	UGCUCCUGAGGGGCCGGGAUUCC	333	2202	2224
AD-53762.1	A-110647.1	GCUGGGGCUGAGCUUUAAAAU	113	A-109449.2	AUUUUAAAGCUCAGCCCCAGCCC	334	2479	2501

AD-53768.1	A-110648.1	GGAGGUGCCAGGAAGCUCCCU	114	A-109451.2	AGGGAGCUUCCUGGCACCUCCAC	335	2648	2670
AD-53774.1	A-110649.1	ACUGUGGGGCAUUUCACCAUU	115	A-109453.2	AAUGGUGAAAUGCCCCACAGUGA	336	2674	2696
AD-53780.1	A-110650.1	CCACCAAGGAGGCAGGAUUCU	116	A-109455.2	AGAAUCCUGCCUCCUUGGUGGAG	337	2811	2833
AD-53786.1	A-110651.1	CACCAAGGAGGCAGGAUUCUU	117	A-109457.2	AAGAAUCCUGCCUCCUUGGUGGA	338	2812	2834
AD-53804.1	A-110701.1	ACCAAGGAGGCAGGAUUCUUU	118	A-109557.2	AAAGAAUCCUGCCUCCUUGGUGG	339	2813	2835
AD-53810.1	A-110702.1	GGAGGCAGGAUUCUUCCCAUU	119	A-109559.2	AAUGGGAAGAAUCCUGCCUCCUU	340	2818	2840
AD-53816.1	A-110703.1	GAGGCAGGAU UCU UCCCAUGA	120	A-109561.2	UCAUGGGAAGAAUCCUGCCUCCU	341	2819	2841
AD-53745.1	A-110652.1	UGAUGGCCCUCAUCUCCAGCU	121	A-109459.2	AGCUGGAGAUGAGGGCCAUCAGC	342	2904	2926
AD-53822.1	A-110704.1	CUUUCUGGAUGGCAUCUAGCA	122	A-109563.2	UGCUAGAUGCCAUCCAGAAAGCU	343	2971	2993
AD-53751.1	A-110653.1	UUUCUGGAUGGCAUCUAGCCA	123	A-109461.2	UGGCUAGAUGCCAUCCAGAAAGC	344	2972	2994
AD-53827.1	A-110705.1	UUCUGGAUGGCAUCUAGCCAA	124	A-109565.2	UUGGCUAGAUGCCAUCCAGAAAG	345	2973	2995
AD-53757.1	A-110654.1	UCUGGAUGGCAUCUAGCCAGA	125	A-109463.2	UCUGGCUAGAUGCCAUCCAGAAA	346	2974	2996

AD-53833.1	A-110706.1	CUGGAUGGCAUCUAGCCAGAA	126	A-109567.2	UUCUGGCUAGAUGCCAUCCAGAA	347	2975	2997
AD-53793.1	A-110707.1	CUUUACUCUGCUCUAUGCCAA	127	A-109569.2	UUGGCAUAGAGCAGAGUAAAGGU	348	3053	3075
AD-53799.1	A-110708.1	UUUACUCUGCUCUAUGCCAGA	128	A-109571.2	UCUGGCAUAGAGCAGAGUAAAGG	349	3054	3076
AD-53763.1	A-110655.1	GCUCUAUGCCAGGCUGUGCUA	129	A-109465.2	UAGCACAGCCUGGCAUAGAGCAG	350	3062	3084
AD-53769.1	A-110656.1	CUCAGCCAACCCGCUCCACUA	130	A-109467.2	UAGUGGAGCGGGUUGGCUGAGAC	351	3158	3180
AD-53805.1	A-110709.1	UCAGCCAACCCGCUCCACUAA	131	A-109573.2	UUAGUGGAGCGGGUUGGCUGAGA	352	3159	3181
AD-53811.1	A-110710.1	CCUGCCAAGCUCACACAGCAA	132	A-109575.2	UUGCUGUGUGAGCUUGGCAGGCA	353	3245	3267
AD-53781.1	A-110658.1	GCCAAGCUCACACAGCAGGAA	133	A-109471.2	UUCCUGCUGUGUGAGCUUGGCAG	354	3248	3270
AD-53817.1	A-110711.1	CCAAGCUCACACAGCAGGAAA	134	A-109577.2	UUUCCUGCUGUGUGAGCUUGGCA	355	3249	3271
AD-53787.1	A-110659.1	CAAGCUCACACAGCAGGAACU	135	A-109473.2	AGUUCCUGCUGUGUGAGCUUGGC	356	3250	3272
AD-53823.1	A-110712.1	AAGCUCACACAGCAGGAACUU	136	A-109579.2	AAGUUCCUGCUGUGUGAGCUUGG	357	3251	3273
AD-53746.1	A-110660.1	CUGAAGCCAAGCCUCUUCUUA	137	A-109475.2	UAAGAAGAGGCUUGGCUUCAGAG	358	3298	3320

AD-53828.1	A-110713.1	UGAAGCCAAGCCUCUUCUUAA	138	A-109581.2	UUAAGAAGAGGCUUGGCUUCAGA	359	3299	3321
AD-53752.1	A-110661.1	GAAGCCAAGCCUCUUCUUACU	139	A-109477.2	AGUAAGAAGAGGCUUGGCUUCAG	360	3300	3322
AD-53758.1	A-110662.1	AAGCCAAGCCUCUUCUUACUU	140	A-109479.2	AAGUAAGAAGAGGCUUGGCUUCA	361	3301	3323
AD-53834.1	A-110714.1	AGUGAGGCUGGGAAGGGGAAA	141	A-109583.2	UUUCCCCUUCCCAGCCUCACUGU	362	3355	3377
AD-53764.1	A-110663.1	GUGAGGCUGGGAAGGGGAACA	142	A-109481.2	UGUUCCCCUUCCCAGCCUCACUG	363	3356	3378
AD-53770.1	A-110664.1	GGCUGGGAAGGGGAACACAGA	143	A-109483.2	UCUGUGUUCCCCUUCCCAGCCUC	364	3360	3382
AD-53776.1	A-110665.1	GAAGGGGAACACAGACCAGGA	144	A-109485.2	UCCUGGUCUGUGUUCCCCUUCCC	365	3366	3388
AD-53782.1	A-110666.1	AAGGGGAACACAGACCAGGAA	145	A-109487.2	UUCCUGGUCUGUGUUCCCCUUCC	366	3367	3389
AD-53794.1	A-110715.1	AGGGGAACACAGACCAGGAAA	146	A-109585.2	UUUCCUGGUCUGUGUUCCCCUUC	367	3368	3390
AD-53788.1	A-110667.1	GGGAACACAGACCAGGAAGCU	147	A-109489.2	AGCUUCCUGGUCUGUGUUCCCCU	368	3370	3392
AD-53747.1	A-110668.1	ACUGUCCCUCCUUGAGCACCA	148	A-109491.2	UGGUGCUCAAGGAGGGACAGUUG	369	3509	3531
AD-53753.1	A-110669.1	CCAGCCCCACCCAAGCAAGCA	149	A-109493.2	UGCUUGCUUGGGUGGGGCUGGUG	370	3527	3549

AD-53759.1	A-110670.1	CCCCACCCAAGCAAGCAGACA	150	A-109495.2	UGUCUGCUUGCUUGGGUGGGGCU	371	3531	3553
AD-53765.1	A-110671.1	CCCACCCAAGCAAGCAGACAU	151	A-109497.2	AUGUCUGCUUGCUUGGGUGGGGC	372	3532	3554
AD-53771.1	A-110672.1	CCACCCAAGCAAGCAGACAUU	152	A-109499.2	AAUGUCUGCUUGCUUGGGUGGGG	373	3533	3555
AD-53777.1	A-110673.1	CACCCAAGCAAGCAGACAU U	153	A-109501.2	AAAUGUCUGCUUGCUUGGGUGGG	374	3534	3556
AD-53783.1	A-110674.1	ACCCAAGCAAGCAGACAUUUA	154	A-109503.2	UAAAUGUCUGCUUGCUUGGGUGG	375	3535	3557
AD-53789.1	A-110675.1	CCCAAGCAAGCAGACAU U UAU	155	A-109505.2	AUAAAUGUCUGCUUGCUUGGGUG	376	3536	3558
AD-53800.1	A-110716.1	CCAAGCAAGCAGACAUUUAUU	156	A-109587.2	AAUAAAUGUCUGCUUGCUUGGGU	377	3537	3559
AD-53748.1	A-110676.1	CAAGCAAGCAGACAUUUAUCU	157	A-109507.2	AGAUAAAUGUCUGCUUGCUUGGG	378	3538	3560
AD-53754.1	A-110677.1	AAGCAAGCAGACAUUUAUCUU	158	A-109509.2	AAGAUAAAUGUCUGCUUGCUUGG	379	3539	3561
AD-53760.1	A-110678.1	AGCAAGCAGACAUUUAUCUUU	159	A-109511.2	AAAGAUAAAUGUCUGCUUGCUUG	380	3540	3562
AD-53806.1	A-110717.1	CAAGCAGACAUUUAUCUUUUU	160	A-109589.2	AAAAAGAUAAAUGUCUGCUUGCU	381	3542	3564
AD-56975.1	A-116394.4		160	A-109589.5		381		

AD-56976.1	A-116407.1	Stesso	160	A-109589.11	Stesso	381		
AD-56977.1	A-116406.2		160	A-109589.11		381		
AD-56978.1	A-116418.1		160	A-109589.18		381		
AD-56979.1	A-116393.1		160	A-109589.6		381	Stesso	Stesso
AD-56980.1	A-116408.1		160	A-109589.12		381		
AD-56981.1	A-116419.1		160	A-109589.19		381		
AD-56982.1	A-116426.1		160	A-109589.19		381		

AD-56983.1	A-116400.1		160	A-109589.7		381		
AD-56984.1	A-116409.1		160	A-109589.13		381		
AD-56985.1	A-116420.1		160	A-109589.20		381		
AD-56986.1	A-116428.1		160	A-109589.20		381		
AD-56986.2	A-116428.2		160	A-109589.17		381		
AD-56987.1	A-116410.1		160	A-109589.14		381		
AD-56988.1	A-116421.1		160	A-109589.21		381		

AD-56989.1	A-116430.1		160	A-109589.21		381		
AD-56990.1	A-116432.1		160	A-109589.9		381		
AD-56991.1	A-116415.1		160	A-109589.15		381		
AD-56992.1	A-116434.1		160	A-109589.15		381		
AD-56993.1	A-116416.1		160	A-109589.16		381		
AD-56994.1	A-116436.1		160	A-109589.22		381		
AD-56995.1	A-116417.1	Stesso	160	A-109589.17	Stesso	381	Stesso	Stesso

AD-56996.1	A-116438.1		160	A-109589.17		381		
AD-56997.1	A-116450.1		160	A-109589.17		381		
AD-56998.1	A-116471.1		160	A-109589.17		381		
AD-56999.1	A-116479.2		160	A-109589.17		381		
AD-57000.1	A-116492.3		160	A-109589.17		381		
AD-57001.1	A-116440.1		160	A-109589.17		381		

AD-57002.1	A-116452.1		160	A-109589.17		381		
AD-57003.1	A-116460.1		160	A-109589.17		381		
AD-57004.1	A-116473.1		160	A-109589.17		381		
AD-57005.1	A-116486.1		160	A-109589.17		381		
AD-57006.1	A-116494.3		160	A-109589.17		381		
AD-57007.1	A-116442.1		160	A-109589.17		381		

AD-57008.1	A-116453.1		160	A-109589.17		381		
AD-57009.1	A-116462.1		160	A-109589.17		381		
AD-57010.1	A-116475.1		160	A-109589.17		381		
AD-57011.1	A-116488.1		160	A-109589.17		381		
AD-57012.1	A-116498.1		160	A-109589.17		381		
AD-57013.1	A-116444.1		160	A-109589.17		381		

AD-57014.1	A-116454.1		160	A-109589.17		381		
AD-57015.1	A-116464.1		160	A-109589.17		381		
AD-57016.1	A-116477.1		160	A-109589.17		381		
AD-57017.1	A-116490.1		160	A-109589.17		381		
AD-57018.1	A-116500.1		160	A-109589.17		381		
AD-57019.1	A-116446.1		160	A-109589.17		381		

AD-57020.1	A-116455.1		160	A-109589.23		381		
AD-57021.1	A-116481.1		160	A-109589.23		381		
AD-57022.1	A-116448.1		160	A-109589.23		381		
AD-57023.1	A-116467.1		160	A-109589.23		381		
AD-57024.1	A-116483.1		160	A-109589.23		381		
AD-57025.1	A-116449.1		160	A-109589.23		381		

AD-57026.1	A-116457.1		160	A-109589.23		381		
AD-57027.1	A-116469.1		160	A-109589.23		381		
AD-53812.1	A-110718.1	AAGCAGACAUUUAUCUUUUGA	161	A-109591.2	UCAAAAGAUAAAUGUCUGCUUGC	382	3543	3565
AD-53818.1	A-110719.1	AGCAGACAUUUAUCUUUUGGA	162	A-109593.2	UCCAAAAGAUAAAUGUCUGCUUG	383	3544	3566
AD-53766.1	A-110679.1	GCAGACAUUUAUCUUUUGGGU	163	A-109513.2	ACCCAAAAGAUAAAUGUCUGCUU	384	3545	3567
AD-53772.1	A-110680.1	AGACAUUUAUCUUUUGGGUCU	164	A-109515.2	AGACCCAAAAGAUAAAUGUCUGC	385	3547	3569
AD-53824.1	A-110720.1	GACAUUUAUCUUUUGGGUCUU	165	A-109595.2	AAGACCCAAAAGAUAAAUGUCUG	386	3548	3570
AD-53778.1	A-110681.1	ACAUUUAUCUUUUGGGUCUGU	166	A-109517.2	ACAGACCCAAAAGAUAAAUGUCU	387	3549	3571
AD-53784.1	A-110682.1	UUUAUCUUUUGGGUCUGUCCU	167	A-109519.2	AGGACAGACCCAAAAGAUAAAUG	388	3552	3574
AD-53829.1	A-110721.1	UUAUCUUUUGGGUCUGUCCUU	168	A-109597.2	AAGGACAGACCCAAAAGAUAAAU	389	3553	3575

AD-53790.1	A-110683.1	UAUCUUUUGGGUCUGUCCUCU	169	A-109521.2	AGAGGACAGACCCAAAAGAUAAA	390	3554	3576
AD-53835.1	A-110722.1	AUCUUUUGGGUCUGUCCUCUU	170	A-109599.2	AAGAGGACAGACCCAAAAGAUAA	391	3555	3577
AD-53796.1	A-110684.1	UCUUUUGGGUCUGUCCUCUCU	171	A-109523.2	AGAGAGGACAGACCCAAAAGAUA	392	3556	3578
AD-53802.1	A-110685.1	UUUUGGGUCUGUCCUCUCUGU	172	A-109525.2	ACAGAGAGGACAGACCCAAAAGA	393	3558	3580
AD-53808.1	A-110686.1	UUUGGGUCUGUCCUCUCUGUU	173	A-109527.2	AACAGAGAGGACAGACCCAAAAG	394	3559	3581
AD-53795.1	A-110723.1	UUGGGUCUGUCCUCUCUGUUU	174	A-109601.2	AAACAGAGAGGACAGACCCAAAA	395	3560	3582
AD-53801.1	A-110724.1	UGGGUCUGUCCUCUCUGUUGA	175	A-109603.2	UCAACAGAGAGGACAGACCCAAA	396	3561	3583
AD-53807.1	A-110725.1	GGGUCUGUCCUCUCUGUUGCA	176	A-109605.2	UGCAACAGAGAGGACAGACCCAA	397	3562	3584
AD-53814.1	A-110687.1	GGUCUGUCCUCUCUGUUGCCU	177	A-109529.2	AGGCAACAGAGAGGACAGACCCA	398	3563	3585
AD-53820.1	A-110688.1	GUCUGUCCUCUCUGUUGCCUU	178	A-109531.2	AAGGCAACAGAGAGGACAGACCC	399	3564	3586
AD-53825.1	A-110689.1	UCUGUCCUCUCUGUUGCCUUU	179	A-109533.2	AAAGGCAACAGAGAGGACAGACC	400	3565	3587
AD-53831.1	A-110690.1	CUGUCCUCUCUGUUGCCUUUU	180	A-109535.2	AAAAGGCAACAGAGAGGACAGAC	401	3566	3588

AD-53791.1	A-110691.1	UGUCCUCUCUGUUGCCUUUUU	181	A-109537.2	AAAAAGGCAACAGAGAGGACAGA	402	3567	3589
AD-53797.1	A-110692.1	GUCCUCUCUGUUGCCUUUUUA	182	A-109539.2	UAAAAAGGCAACAGAGAGGACAG	403	3568	3590
AD-48400.1	A-98247.2	UUUUCUAGACCUGUUUUGCUU	183	A-93455.4	AAGCAAAACAGGUCUAGAAAAGU	404	3597	3619
AD-53830.1	A-110872.1			A-110873.1				
AD-53803.1	A-110693.1	UUUCUAGACCUGUUUUGCUUU	184	A-109541.2	AAAGCAAAACAGGUCUAGAAAAG	405	3598	3620
AD-53809.1	A-110694.1	UUCUAGACCUGUUUUGCUUUU	185	A-109543.2	AAAAGCAAAACAGGUCUAGAAAA	406	3599	3621
AD-53813.1	A-110726.1	UCUAGACCUGUUUUGCUUUUU	186	A-109607.2	AAAAAGCAAAACAGGUCUAGAAA	407	3600	3622
AD-53815.1	A-110695.1	CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	187	A-109545.2	ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	408	3601	3623
AD-56610.1	A-115523.2	Stesso	187	A-115525.1	Stesso	408		
AD-56611.1	A-115533.2		187	A-115534.1		408		
AD-56612.1	A-115536.2		187	A-115540.3		408		Stesso
AD-56613.1	A-115538.3		187	A-115541.5		408		

AD-56614.1	A-110695.9		187	A-115548.1		408		
AD-56615.1	A-110695.5		187	A-115519.1		408		
AD-56616.1	A-115523.3		187	A-115526.1		408		
AD-56617.1	A-115535.1		187	A-109545.7		408		
AD-56618.1	A-115537.2		187	A-115540.4		408		
AD-56619.1	A-115539.3		187	A-115541.6		408		
AD-56620.1	A-115542.2		187	A-115548.2		408		
AD-56621.1	A-115520.1		187	A-115519.2		408		
AD-56622.1	A-115527.1		187	A-115526.2		408		
AD-56623.1	A-115536.1		187	A-109545.8		408		
AD-56624.1	A-115538.2		187	A-115540.5		408		

AD-56625.1	A-115542.1		187	A-109545.12		408		
AD-56626.1	A-115543.2		187	A-115548.3		408		
AD-56627.1	A-115521.1		187	A-115519.3		408		
AD-56628.1	A-115527.2		187	A-115528.1		408		
AD-56629.1	A-115537.1		187	A-109545.9		408		
AD-56630.1	A-115539.2		187	A-115540.6		408		
AD-56631.1	A-115543.1		187	A-109545.13		408		
AD-56632.1	A-115544.2		187	A-115548.4		408		
AD-56633.1	A-115520.2		187	A-109545.6		408		
AD-56634.1	A-115529.1		187	A-115530.1		408		

AD-56635.1	A-115538.1	Stesso	187	A-109545.10	Stesso	408		
AD-56636.1	A-110695.8		187	A-115541.1		408		
AD-56637.1	A-115544.1		187	A-109545.14		408		
AD-56638.1	A-115545.2		187	A-115548.5		408		
AD-56639.1	A-115520.3		187	A-115522.1		408		
AD-56640.1	A-115529.2		187	A-115531.1		408		
AD-56641.1	A-115539.1		187	A-109545.11		408		
AD-56642.1	A-115535.3		187	A-115541.2		408		
AD-56643.1	A-115545.1		187	A-109545.15		408		

AD-56644.1	A-115546.2		187	A-115548.6		408		
AD-56645.1	A-110695.6		187	A-115522.2		408		
AD-56646.1	A-115529.3		187	A-115532.1		408		
AD-56647.1	A-110695.7		187	A-115540.1		408		
AD-56648.1	A-115536.3		187	A-115541.3		408		
AD-56649.1	A-115546.1		187	A-109545.16		408		
AD-56650.1	A-115547.2		187	A-115548.7		408		
AD-56651.1	A-115523.1		187	A-115524.1		408		
AD-56652.1	A-115533.1		187	A-115532.2		408		
AD-56653.1	A-115535.2		187	A-115540.2		408		
AD-56654.1	A-115537.3		187	A-115541.4		408		

AD-56655.1	A-115547.1		187	A-109545.17		408		
AD-56656.1	A-110695.10		187	A-115549.1		408		
AD-56657.1	A-115550.1		187	A-115551.1		408		
AD-56658.1	A-115564.1		187	A-115565.1		408		
AD-56659.1	A-110695.12		187	A-115579.1		408		
AD-56662.1	A-115542.3		187	A-115549.2		408		
AD-56663.1	A-115552.1		187	A-115553.1		408		
AD-56664.1	A-115566.1		187	A-115567.1		408		
AD-56668.1	A-115543.3	Uguale	187	A-115549.3	Uguale	408		

AD-56669.1	A-115554.1		187	A-115555.1		408		
AD-56670.1	A-115568.1		187	A-115569.1		408		
AD-56673.1	A-115544.3		187	A-115549.4		408		
AD-56674.1	A-115556.1		187	A-115557.1		408		
AD-56678.1	A-115545.3		187	A-115549.5		408		
AD-56679.1	A-115558.1		187	A-115559.1		408		
AD-56680.1	A-115572.1		187	A-115573.1		408		
AD-56683.1	A-115546.3		187	A-115549.6		408		
AD-56684.1	A-115560.1		187	A-115561.1		408		
AD-56685.1	A-115574.1		187	A-115575.1		408		
AD-56688.1	A-115547.3		187	A-115549.7		408		
AD-56689.1	A-115535.4		187	A-115562.1		408		

AD-56690.1	A-115542.4		187	A-115576.1		408		
AD-56693.1	A-115520.4		187	A-115563.1		408		
AD-56694.1	A-115577.1		187	A-115578.1		408		
AD-53821.1	A-110696.1	UAGACCUGUUUUGCUUUUGUA	188	A-109547.2	UACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	409	3602	3624
AD-56660.1	A-115594.1	AGACCUGUUUUGCUUUUGU	189	A-115595.1	ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	410	3603	3623
AD-56661.1	A-115580.2		189	A-115610.1		410		
AD-56665.1	A-115580.1	Uguale	189	A-115581.1	Uguale	410		
AD-56666.1	A-115596.1		189	A-115597.1		410		
AD-56667.1	A-115611.1	GACCUGUUUUGCUUUUGU	190	A-115612.1	ACAAAAGCAAAACAGGUCAUA	411	3603	3623
AD-56671.1	A-115582.1	AGACCUGUUUUGCUUUUGU	191	A-115583.1	ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	412	3603	3623
AD-56672.1	A-115598.1		191	A-115599.1		412		
AD-56676.1	A-115584.1	Uguale	191	A-115585.1	Uguale	412		

AD-56677.1	A-115600.1	Uguale	191	A-115601.1	Uguale	412	Uguale	Uguale
AD-56681.1	A-115586.1		191	A-115587.1		412		
AD-56682.1	A-115602.1		191	A-115603.1		412		
AD-56686.1	A-115588.1		191	A-115589.1		412		
AD-56687.1	A-115604.1		191	A-115605.1		412		
AD-56691.1	A-115590.1		191	A-115591.1		412		
AD-56692.1	A-115606.1		191	A-115607.1		412		
AD-56695.1	A-115592.1		191	A-115593.1		412		
AD-56696.1	A-115608.1		191	A-115609.1		412		
AD-53826.1	A-110697.1	UUUUGUAACUUGAAGAUAUUU	192	A-109549.2	AAAUAUCUUCAAGUUACAAAAGC	413	3616	3638
AD-53832.1	A-110698.1	UUUGUAACUUGAAGAUAUUUA	193	A-109551.2	UAAAUAUCUUCAAGUUACAAAAG	414	3617	3639
AD-53792.1	A-110699.1	UUGUAACUUGAAGAUAUUUAU	194	A-109553.2	AUAAAUAUCUUCAAGUUACAAAA	415	3618	3640

AD-53798.1	A-110700.1	UGUAACUUGAAGAUAUUUAUU	195	A-109555.2	AAUAAAUAUCUUCAAGUUACAAA	416	3619	3641
AD-53819.1	A-110727.1	GUAACUUGAAGAUAUUUAUUU	196	A-109609.2	AAAUAAAUAUCUUCAAGUUACAA	417	3620	3642
AD-53815.1		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	197		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	418	3601	
AD-57928.40		Uguale	197		Uguale	418		
AD-59182.5			197			418		
AD-59184.3			197			418		
AD-59186.3			197			418		
AD-59171.13			197			418		
AD-59176.7			197			418		
AD-59170.7			197			418		

AD-59175.7		Uguale	197		Uguale	418		
AD-59179.7			197			418		
AD-59218.1			197			418		
AD-59222.1			197			418		
AD-59226.1			197			418		
AD-59230.1			197			418		
AD-59235.1			197			418		
AD-59207.1			197			418		
AD-59211.1			197			418		
AD-59215.1			197			418		
AD-59219.1			197			418		
AD-59223.1			197			418		

AD-59181.5			197			418		
AD-59172.5			197			418		
AD-59177.5			197			418		
AD-59180.5			197			418		
AD-59183.5			197			418		
AD-59185.5			197			418		
AD-59173.5			197			418		
AD-59232.1		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	198		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	419	3600	
AD-59236.1			198			419		
AD-59216.1			198			419		
AD-59220.1		Uguale	198		Uguale	419	Uguale	
AD-59224.1			198			419		

AD-59228.1			198			419		
AD-59233.1			198			419		
AD-59237.1			198			419		
AD-59209.1			198			419		
AD-59208.1			198			419		
AD-59212.1		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	199		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	420	3600	
AD-59210.1		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	200		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	421	3601	
AD-59214.1		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	201		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	422	3603	
AD-59227.1			201			422		
AD-59231.1		Uguale	201		Uguale	422		
AD-59198.3			201			422		
AD-59200.3			201			422		

AD-59203.3		Uguale	201		Uguale	422		
AD-59204.3			201			422		
AD-59188.3			201			422		
AD-59191.3			201			422		
AD-59213.1			201			422		
AD-59217.1			201			422		
AD-59221.1			201			422		
AD-59225.1			201			422		
AD-59229.1			201			422		
AD-59234.1			201			422		
AD-59238.1			201			422		
AD-59241.1			201			422		

AD-59245.1			201			422		
AD-59250.1			201			422		
AD-59246.1		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	202		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	423	3602	
AD-59253.2		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	203		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	424	3602	
AD-59242.1		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	204		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	425	3602	
AD-59253.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	205		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	426	3602	
AD-59258.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	206		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGA	427	3602	
AD-59251.1		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	207		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	428	3603	
AD-59256.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	208		ACAAAAGCAAAACAGGUCUA	429	3604	
AD-59260.1		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	209		ACAAAAGCAAAACAGGUCU	430	3605	
AD-59248.1		GACCUGUUUUGCUUUUGU	210		ACAAAAGCAAAACAGGUCU	431	3605	
AD-59247.1		GACCUGUUUUGCUUUUGU	211		ACAAAAGCAAAACAGGUCUA	432	3604	

AD-59252.1		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	212		ACAAAAGCAAAACAGGUCUA	433	3604	
AD-59257.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	213		ACAAAAGCAAAACAGGUCUA	434	3604	
AD-59261.1		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	214		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	435	3603	
AD-59262.1		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	215		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	436	3603	
AD-59265.1		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	216		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	437	3603	
AD-59196.13		UAGACCUGUUUUGCUUUUGU	217		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	438	3601	
AD-59189.11		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	218		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	439	3601	
AD-59190.3		UCUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	219		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	440	3601	
AD-59192.3		UUCUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	220		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	441	3601	
AD-59240.1			220			441		

AD-59244.1		Uguale	220		Uguale	441		
AD-59202.7			220			441	Uguale	
AD-59195.5			220			441		
AD-59249.1			220			441		
AD-59254.1			220			441		
AD-59259.1			220			441		
AD-59264.1			220			441		
AD-59264.2			220			441		
AD-59255.1			220			441		
AD-57928.1			220			441		
AD-58893.1			220			441		
AD-58894.1			220			441		

AD-58895.1			220			441		
AD-58896.1			220			441		
AD-58897.1			220			441		
AD-58898.1			220			441		
AD-58899.1			220			441		
AD-58900.1		CAAGCAGACAUUUAUCUUUUU	221		AAAAAGAUAAAUGUCUGCUUGCU	442	N/A	
AD-58902.1		UUUUCUAGACCUGUUUUGCUU	222		AAGCAAAACAGGUCUAGAAAAGU	443	3597	
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	223		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	444		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	224		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	445		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	225		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	446		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	226		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	447		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	227		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	448		

		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	228		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	449		
		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	229		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	450		
			229			450		
		Uguale	229		Uguale	450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		
			229			450		

			229			450		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	230		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	451		
		AGACCUGUUUUGCUUUUGU	231		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG	452		
		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	232		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	453		
		Uguale	232		Uguale	453		
			232			453		
			232			453		
			232			453		
			232			453		
		CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU	233		ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA	454		
		Uguale	233		Uguale	454		
			233			454		

		Uguale	233		Uguale	454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			

			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		

		Uguale	233		Uguale	454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			

			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		
			233			454		

		Uguale	233		Uguale	454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			
			233			454			

			233			454		
			233			454		
			233			454		

Tabella 2. Sequenze modificate di PCSK9

Nome doppio filamento	**Nome oligo senso**	**Sequenza oligo senso**	**SEQ ID NO:**	**Posizione rispetto a NM_174936.3**	**Nome oligo antisenso**	**Sequenza oligo antisenso**	**SEQ ID NO:**
AD-53649.1	A-110542.1	CfgAfgGfaCfgGfCfGfaCfuAfcGfaGfgAfL96	455	461	A-109239.2	uCfcUfcGfuAfgUfcgcCfgUfcCfuCfgsUfsc	1006
AD-53650.1	A-110550.1	GfcCfgGfgGfaUfAfCfcUfcAfcCfaAfgAfL96	456	673	A-109255.2	uCfuUfgGfuGfaGfguaUfcCfcCfgGfcsGfsg	1007
AD-53651.1	A-110558.1	GfcCfcCfaUfgUfCfGfaCfuAfcAfuCfgAfL96	457	773	A-109271.2	uCfgAfuGfuAfgUfcgaCfaUfgGfgGfcsAfsa	1008
AD-53652.1	A-110566.1	CfcUfgGfuGfgAfGfGfuGfuAfuCfuCfcUfL96	458	896	A-109287.2	aGfgAfgAfuAfcAfccuCfcAfcCfaGfgsCfsu	1009

AD-53653.1	A-110574.1	UfcCfuAfgAfcAfCfCfaGfcAfuAfcAfgAfL96	459	913	A-109303.2	uCfuGfuAfuGfcUfgguGfuCfuAfgGfasGfsa	1010
AD-53654.1	A-110582.1	GfcAfgGfgUfcAfUfGfgUfcAfcCfgAfcUfL96	460	955	A-109319.2	aGfuCfgGfuGfaCfcauGfaCfcCfuGfcsCfsc	1011
AD-53696.1	A-110589.1	CfcUfgCfgCfgUfGfCfuCfaAfcUfgCfcAfL96	461	1109	A-109333.2	uGfgCfaGfuUfgAfgcaCfgCfgCfaGfgsCfsu	1012
AD-53697.1	A-110597.1	UfaGfgCfcUfgGfAfGfuUfuAfuUfcGfgAfL96	462	1159	A-109349.2	uCfcGfaAfuAfaAfcucCfaGfgCfcUfasUfsg	1013
AD-53698.1	A-110605.1	GfgGfaCfgAfuGfCfCfuGfcCfuCfuAfcUfL96	463	1318	A-109365.2	aGfuAfgAfgGfcAfggcAfuCfgUfcCfcsGfsg	1014
AD-53699.1	A-110613.1	GfcAfuUfgCfaGfCfCfaUfgAfuGfcUfgUfL96	464	1543	A-109381.2	aCfaGfcAfuCfaUfggcUfgCfaAfuGfcsCfsa	1015

AD-53700.1	A-110621.1	GfgCfcUfgGfuUfCfCfcUfgAfgGfaCfcAfL96	465	1640	A-109397.2	uGfgUfcCfuCfaGfggaAfcCfaGfgCfcsUfsc	1016
AD-53701.1	A-110629.1	CfgCfuUfuUfgGfGfGfgUfgAfgGfgUfgUfL96	466	1901	A-109413.2	aCfaCfcCfuCfaCfcccCfaAfaAfgCfgsUfsu	1017
AD-48400.1	A-98247.2	UfuUfuCfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	467		A-93455.4	aAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgAfaAfasGfsu	1018
AD-53656.1	A-110551.1	CfcGfgGfgAfuAfCfCfuCfaCfcAfaGfaUfL96	468	674	A-109257.2	aUfcUfuGfgUfgAfgguAfuCfcCfcGfgsCfsg	1019
AD-53657.1	A-110559.1	CfcAfuGfuCfgAfCfUfaCfaUfcGfaGfgAfL96	469	776	A-109273.2	uCfcUfcGfaUfgUfaguCfgAfcAfuGfgsGfsg	1020
AD-53658.1	A-110567.1	CfuGfgUfgGfaGfGfUfgUfaUfcUfcCfuAfL96	470	897	A-109289.2	uAfgGfaGfaUfaCfaccUfcCfaCfcAfgsGfsc	1021

AD-53659.1	A-110575.1	AfgAfcAfcCfaGfCfAfuAfcAfgAfgUfgAfL96	471	917	A-109305.2	uCfaCfuCfuGfuAfugcUfgGfuGfuCfusAfsg	1022
AD-53660.1	A-110583.1	CfaGfgGfuCfaUfGfGfuCfaCfcGfaCfuUfL96	472	956	A-109321.2	aAfgUfcGfgUfgAfccaUfgAfcCfcUfgsCfsc	1023
AD-53702.1	A-110590.1	CfuGfcGfcGfuGfCfUfcAfaCfuGfcCfaAfL96	473	1110	A-109335.2	uUfgGfcAfgUfuGfagcAfcGfcGfcAfgsGfsc	1024
AD-53703.1	A-110598.1	AfgGfcCfuGfgAfGfUfuUfaUfuCfgGfaAfL96	474	1160	A-109351.2	uUfcCfgtAfaUfaAfacuCfcAfgGfcCfusAfsu	1025
AD-53704.1	A-110606.1	CfaAfcUfuUfgGfCfCfgCfuGfuGfuGfgAfL96	475	1421	A-109367.2	uCfcAfcAfcAfgCfggcCfaAfaGfuUfgsGfsu	1026
AD-53705.1	A-110614.1	GfuUfgAfgGfcAfGfAfgAfcUfgAfuCfcAfL96	476	1592	A-109383.2	uGfgAfuCfaGfuCfucuGfcCfuCfaAfcsUfsc	1027

AD-53706.1	A-110622.1	GfgUfaCfuGfaCfCfCfcCfaAfcCfuGfgUfL96	477	1664	A-109399.2	aCfcAfgGfuUfgGfgggUfcAfgUfaCfcsCfsg	1028
AD-53707.1	A-110630.1	CfuUfuUfgGfgGfGfUfgAfgGfgUfgUfcUfL96	478	1903	A-109415.2	aGfaCfaCfcCfuCfaccCfcCfaAfaAfgsCfsg	1029
AD-53661.1	A-110544.1	AfcCfgCfuGfcGfCfCfaAfgGfaUfcCfgUfL96	479	556	A-109243.2	aCfgGfaUfcCfuUfggcGfcAfgCfgGfusGfsg	1030
AD-53663.1	A-110560.1	UfcGfaCfuAfcAfUfCfgAfgGfaGfgAfcUfL96	480	781	A-109275.2	aGfuCfcUfcCfuCfgauGfuAfgUfcGfasCfsa	1031
AD-53664.1	A-110568.1	GfgUfgGfaGfgUfGfUfaUfcUfcCfuAfgAfL96	481	899	A-109291.2	uCfuAfgGfaGfaUfacaCfcUfcCfaCfcsAfsg	1032
AD-53665.1	A-110576.1	CfaCfcAfgCfaUfAfCfaGfaGfuGfaCfcAfL96	482	920	A-109307.2	uGfgUfcAfcUfcUfguaUfgCfuGfgUfgsUfsc	1033

AD-53666.1	A-110584.1	GfgUfcAfuGfgUfCfAfcCfgAfcUfuCfgAfL96	483	959	A-109323.2	uCfgAfaGfuCfgGfugaCfcAfuGfaCfcsCfsu	1034
AD-53708.1	A-110591.1	CfgUfgCfuCfaAfCfUfgCfcAfaGfgGfaAfL96	484	1115	A-109337.2	uUfcCfcUfuGfgCfaguUfgAfgCfaCfgsCfsg	1035
AD-53709.1	A-110599.1	GfgCfcUfgGfaGfUfUfuAfuUfcGfgAfaAfL96	485	1161	A-109353.2	uUfuCfcGfaAfuAfaacUfcCfaGfgCfcsUfsa	1036
AD-53710.1	A-110607.1	UfuGfgCfcGfcUfGfUfgUfgGfaCfcUfcUfL96	486	1426	A-109369.2	aGfaGfgUfcCfaCfacaGfcGfgCfcAfasAfsg	1037
AD-53711.1	A-110615.1	UfgAfgGfcAfgAfGfAfcUfgAfuCfcAfcUfL96	487	1594	A-109385.2	aGfuGfgAfuCfaGfucuCfuGfcCfuCfasAfsc	1038
AD-53712.1	A-110623.1	GfuUfgGfcAfgCfUfGfuUfuUfgCfaGfgAfL96	488	1717	A-109401.2	uCfcUfgCfaAfaAfcagCfuGfcCfaAfcsCfsu	1039

AD-53713.1	A-110631.1	UfuUfuGfgGfgGfUfGfaGfgGfuGfuCfuAfL96	489	1904	A-109417.2	uAfgAfcAfcCfcUfcacCfcCfcAfaAfasGfsc	1040
AD-53667.1	A-110545.1	GfcUfgCfgCfcAfAfGfgAfuCfcGfuGfgAfL96	490	559	A-109245.2	uCfcAfcGfgAfuCfcuuGfgCfgCfaGfcsGfsg	1041
AD-53668.1	A-110553.1	AfuAfcCfuCfaCfCfAfaGfaUfcCfuGfcAfL96	491	680	A-109261.2	uGfcAfgGfaUfcUfuggUfgAfgGfuAfusCfsc	1042
AD-53669.1	A-110561.1	AfcUfaCfaUfcGfAfGfgAfgGfaCfuCfcUfL96	492	784	A-109277.2	aGfgAfgUfcCfuCfcucGfaUfgUfaGfusCfsg	1043
AD-53670.1	A-110569.1	UfgGfaGfgUfgUfAfUfcUfcCfuAfgAfcAfL96	493	901	A-109293.2	uGfuCfuAfgGfaGfauaCfaCfcUfcCfasCfsc	1044
AD-53671.1	A-110577.1	UfaCfaGfaGfuGfAfCfcAfcCfgGfgAfaAfL96	494	928	A-109309.2	uUfuCfcCfgGfuGfgucAfcUfcUfgUfasUfsg	1045

AD-53672.1	A-110585.1	UfcAfuGfgUfcAfCfCfgAfcUfuCfgAfgAfL96	495	961	A-109325.2	uCfuCfgAfaGfuCfgguGfaCfcAfuGfasCfsc	1046
AD-53714.1	A-110592.1	CfaCfcCfuCfaUfAfGfgCfcUfgGfaGfuUfL96	496	1151	A-109339.2	aAfcUfcCfaGfgCfcuaUfgAfgGfgUfgsCfsc	1047
AD-53715.1	A-110600.1	GfcCfuGfgAfgUfUfUfaUfuCfgGfaAfaAfL96	497	1162	A-109355.2	uUfuUfcCfgAfaUfaaaCfuCfcAfgGfcsCfsu	1048
AD-53716.1	A-110608.1	UfgGfcCfgCfuGfUfGfuGfgAfcCfuCfuUfL96	498	1427	A-109371.2	aAfgAfgGfuCfcAfcacAfgCfgGfcCfasAfsa	1049
AD-53717.1	A-110616.1	GfaGfgCfaGfaGfAfCfuGfaUfcCfaCfuUfL96	499	1595	A-109387.2	aAfgUfgGfaUfcAfgucUfcUfgCfcUfcsAfsa	1050
AD-53718.1	A-110624.1	UfgGfcAfgCfuGfUfUfuUfgCfaGfgAfcUfL96	500	1719	A-109403.2	aGfuCfcUfgCfaAfaacAfgCfuGfcCfasAfsc	1051

AD-53719.1	A-110632.1	GfgGfgUfgAfgGfGfUfgUfcUfaCfgCfcAfL96	501	1909	A-109419.2	uGfgCfgUfaGfaCfaccCfuCfaCfcCfcsCfsa	1052
AD-53674.1	A-110554.1	CfaCfcAfaGfaUfCfCfuGfcAfuGfuCfuUfL96	502	686	A-109263.2	aAfgAfcAfuGfcAfggaUfcUfuGfgUfgsAfsg	1053
AD-53675.1	A-110562.1	UfaCfaUfcGfaGfGfAfgGfaCfuCfcUfcUfL96	503	786	A-109279.2	aGfaGfgAfgUfcCfuccUfcGfaUfgUfasGfsu	1054
AD-53676.1	A-110570.1	AfgGfuGfuAfuCfUfCfcUfaGfaCfaCfcAfL96	504	904	A-109295.2	uGfgUfgUfcUfaGfgagAfuAfcAfcCfusCfsc	1055
AD-53677.1	A-110578.1	AfcAfgAfgUfgAfCfCfaCfcGfgGfaAfaUfL96	505	929	A-109311.2	aUfuUfcCfcGfgUfgguCfaCfuCfuGfusAfsu	1056
AD-53678.1	A-110586.1	AfgGfaCfgGfgAfCfCfcGfcUfuCfcAfcAfL96	506	994	A-109327.2	uGfuGfgAfaGfcGfgguCfcCfgUfcCfusCfsc	1057

AD-53720.1	A-110593.1	AfcCfcUfcAfuAfGfGfcCfuGfgAfgUfuUfL96	507	1152	A-109341.2	aAfaCfuCfcAfgGfccuAfuGfaGfgGfusGfsc	1058
AD-53721.1	A-110601.1	GfgAfgUfuUfaUfUfCfgGfaAfaAfgCfcAfL96	508	1166	A-109357.2	uGfgCfuUfuUfcCfgaaUfaAfaCfuCfcsAfsg	1059
AD-53722.1	A-110609.1	GfgCfcGfcUfgUfGfUfgGfaCfcUfcUfuUfL96	509	1428	A-109373.2	aAfaGfaGfgUfcCfacaCfaGfcGfgCfcsAfsa	1060
AD-53723.1	A-110617.1	GfgCfaGfaGfaCfUfGfaUfcCfaCfuUfcUfL96	510	1597	A-109389.2	aGfaAfgUfgGfaUfcagUfcUfcUfgCfcsUfsc	1061
AD-53724.1	A-110625.1	GfcAfgCfuGfu UfUfUfgCfaGfgAfcUfgUfL96	511	1721	A-109405.2	aCfaGfuCfcUfgCfaaaAfcAfgCfuGfcsCfsa	1062
AD-53725.1	A-110633.1	GfgGfuGfaGfgGfUfGfuCfuAfcGfcCfaUfL96	512	1910	A-109421.2	aUfgGfcGfuAfgAfcacCfcUfcAfcCfcsCfsc	1063

AD-53679.1	A-110547.1	CfuAfcGfuGfgUfGfGfuGfcUfgAfaGfgAfL96	513	593	A-109249.2	uCfcUfuCfaGfcAfccaCfcAfcGfuAfgsGfsu	1064
AD-53680.1	A-110555.1	CfaAfgAfuCfcUfGfCfaUfgUfcUfuCfcAfL96	514	689	A-109265.2	uGfgAfaGfaCfaUfgcaGfgAfuCfuUfgsGfsu	1065
AD-53681.1	A-110563.1	UfcGfaGfgAfgGfAfCfuCfcUfcUfgUfcUfL96	515	790	A-109281.2	aGfaCfaGfaGfgAfgucCfuCfcUfcGfasUfsg	1066
AD-53682.1	A-110571.1	GfuAfuCfuCfcUfAfGfaCfaCfcAfgCfaUfL96	516	908	A-109297.2	aUfgCfuGfgUfgUfcuaGfgAfgAfuAfcsAfsc	1067
AD-53683.1	A-110579.1	GfaGfuGfaCfcAfCfCfgGfgAfaAfuCfgAfL96	517	932	A-109313.2	uCfgAfuUfuCfcCfgguGfgUfcAfcUfcsUfsg	1068
AD-53684.1	A-110587.1	CfgGfgAfcCfcGfCfUfuCfcAfcAfgAfcAfL96	518	998	A-109329.2	uGfuCfuGfuGfgAfagcGfgGfuCfcCfgsUfsc	1069

AD-53726.1	A-110594.1	CfcCfuCfaUfaGfGfCfcUfgGfaGfuUfuAfL96	519	1153	A-109343.2	uAfaAfcUfcCfaGfgccUfaUfgAfgGfgsUfsg	1070
AD-53727.1	A-110602.1	GfuUfuAfuUfcGfGfAfaAfaGfcCfaGfcUfL96	520	1169	A-109359.2	aGfcUfgGfcUfuUfuccGfaAfuAfaAfcsUfsc	1071
AD-53728.1	A-110610.1	UfgUfgUfgGfaCfCfUfcUfuUfgCfcCfcAfL96	521	1434	A-109375.2	uGfgGfgCfaAfaGfaggUfcCfaCfaCfasGfsc	1072
AD-53729.1	A-110618.1	CfaGfaGfaCfuGfAfUfcCfaCfuUfcUfcUfL96	522	1599	A-109391.2	aGfaGfaAfgUfgGfaucAfgUfcUfcUfgsCfsc	1073
AD-53730.1	A-110626.1	UfcUfgCfcGfgGfCfCfcAfcAfaCfgCfuUfL96	523	1885	A-109407.2	aAfgCfgUfuGfuGfggcCfcGfgCfaGfasCfsc	1074
AD-53731.1	A-110634.1	GfgUfgAfgGfgUfGfUfcUfaCfgCfcAfuUfL96	524	1911	A-109423.2	aAfuGfgCfgUfaGfacaCfcCfuCfaCfcsCfsc	1075

AD-53685.1	A-110548.1	CfcCfgCfcGfgGfGfAfuAfcCfuCfaCfcAfL96	525	670	A-109251.2	uGfgUfgAfgGfuAfuccCfcGfgCfgGfgsCfsa	1076
AD-53687.1	A-110564.1	CfgAfgGfaGfgAfCfUfcCfuCfuGfuCfuUfL96	526	791	A-109283.2	aAfgAfcAfgAfgGfaguCfcUfcCfuCfgsAfsu	1077
AD-53688.1	A-110572.1	UfaUfcUfcCfuAfGfAfcAfcCfaGfcAfuAfL96	527	909	A-109299.2	uAfuGfcUfgGfuGfucuAfgGfaGfaUfasCfsa	1078
AD-53689.1	A-110580.1	GfgAfaAfuCfgAfGfGfgCfaGfgGfuCfaUfL96	528	944	A-109315.2	aUfgAfcCfcUfgCfccuCfgAfuUfuCfcsCfsg	1079
AD-53690.1	A-110588.1	UfcCfaCfaGfaCfAfGfgCfcAfgCfaAfgUfL96	529	1009	A-109331.2	aCfuUfgCfuGfgCfcugUfcUfgUfgGfasAfsg	1080
AD-53732.1	A-110595.1	CfcUfcAfuAfgGfCfCfuGfgAfgUfuUfaUfL96	530	1154	A-109345.2	aUfaAfaCfuCfcAfggcCfuAfuGfaGfgsGfsu	1081

AD-53733.1	A-110603.1	GfgGfcUfgGfgGfUfCfgUfgCfuGfgUfcAfL96	531	1279	A-109361.2	uGfaCfcAfgCfaCfgacCfcCfaGfcCfcsUfsc	1082
AD-53734.1	A-110611.1	GfgGfaGfgAfcAfUfCfaUfuGfgUfgCfcUfL96	532	1456	A-109377.2	aGfgCfaCfcAfaUfgauGfuCfcUfcCfcsCfsu	1083
AD-53735.1	A-110619.1	AfcUfgAfuCfcAfCfUfuCfuCfuGfcCfaAfL96	533	1604	A-109393.2	uUfgGfcAfgAfgAfaguGfgAfuCfaGfusCfsu	1084
AD-53736.1	A-110627.1	CfuGfcCfgGfgCfCfCfaCfaAfcGfcUfuUfL96	534	1886	A-109409.2	aAfaGfcGfuUfgUfgggCfcCfgGfcAfgsAfsc	1085
AD-53737.1	A-110635.1	AfgGfgUfg Ufc UfAfCfgCfcAfu U fgCfcAfL96	535	1915	A-109425.2	uGfgCfaAfuGfgCfguaGfaCfaCfcCfusCfsa	1086
AD-53691.1	A-110549.1	CfcGfcCfgGfgGfAfUfaCfcUfcAfcCfaAfL96	536	671	A-109253.2	uUfgGfuGfaGfgUfaucCfcCfgGfcGfgsGfsc	1087

AD-53692.1	A-110557.1	GfuUfgCfcCfcAfUfGfuCfgAfcUfaCfaUfL96	537	770	A-109269.2	aUfgUfaGfuCfgAfcauGfgGfgCfaAfcsUfsu	1088
AD-53693.1	A-110565.1	GfuAfcCfgGfgCfGfGfaUfgAfaUfaCfcAfL96	538	857	A-109285.2	uGfgUfaUfuCfaUfccgCfcCfgGfuAfcsCfsg	1089
AD-53694.1	A-110573.1	UfcUfcCfuAfgAfCfAfcCfaGfcAfuAfcAfL96	539	911	A-109301.2	uGfuAfuGfcUfgGfuguCfuAfgGfaGfasUfsa	1090
AD-53695.1	A-110581.1	AfaUfcGfaGfgGfCfAfgGfgUfcAfuGfgUfL96	540	947	A-109317.2	aCfcAfuGfaCfcCfugcCfcUfcGfaUfusUfsc	1091
AD-53738.1	A-110596.1	CfuCfaUfaGfgCfCfUfgGfaGfuUfuAfuUfL96	541	1155	A-109347.2	aAfuAfaAfcUfcCfaggCfcUfaUfgAfgsGfsg	1092
AD-53739.1	A-110604.1	GfgUfcAfcCfgCfUfGfcCfgGfcAfaCfuUfL96	542	1295	A-109363.2	aAfgUfuGfcCfgGfcagCfgGfuGfaCfcsAfsg	1093

AD-53740.1	A-110612.1	AfcUfgCfaGfcAfCfCfuGfcUfuUfgUfgUfL96	543	1483	A-109379.2	aCfaCfaAfaGfcAfgguGfcUfgCfaGfusCfsg	1094
AD-53741.1	A-110620.1	AfuCfcAfcUfuCfUfCfuGfcCfaAfaGfaUfL96	544	1608	A-109395.2	aUfcUfuUfgGfcAfgagAfaGfuGfgAfusCfsa	1095
AD-53742.1	A-110628.1	GfcCfcAfcAfaCfGfCfuUfuUfgGfgGfgUfL96	545	1893	A-109411.2	aCfcCfcCfaAfaAfgcgUfuGfuGfgGfcsCfsc	1096
AD-53743.1	A-110636.1	GfuGfuCfuAfcGfCfCfaUfuGfcCfaGfgUfL96	546	1918	A-109427.2	aCfcUfgGfcAfaUfggcGfuAfgAfcAfcsCfsc	1097
AD-53744.1	A-110644.1	GfgAfaUfgCfaAfAfGfuCfaAfgGfaGfcAfL96	547	2180	A-109443.2	uGfcUfcCfuUfgAfcuuUfgCfaUfuCfcsAfsg	1098
AD-53745.1	A-110652.1	UfgAfuGfgCfcCfUfCfaUfcUfcCfaGfcUfL96	548	2906	A-109459.2	aGfcUfgGfaGfaUfgagGfgCfcAfuCfasGfsc	1099

AD-53746.1	A-110660.1	CfuGfaAfgCfcAfAfGfcCfuCfuUfcUfuAfL96	549	3300	A-109475.2	uAfaGfaAfgAfgGfcu u GfgCfu UfcAfgsAfsg	1100
AD-53747.1	A-110668.1	AfcUfgUfcCfcUfCfCfuUfgAfgCfaCfcAfL96	550	3511	A-109491.2	uGfgUfgCfuCfaAfggaGfgGfaCfaGfusUfsg	1101
AD-53748.1	A-110676.1	CfaAfgCfaAfgCfAfGfaCfaUfuUfaUfcUfL96	551	3540	A-109507.2	aGfaUfaAfaUfgUfcugCfuUfgCfuUfgsGfsg	1102
AD-53790.1	A-110683.1	UfaUfcUfuUfuGfGfGfuCfuGfuCfcUfcUfL96	552	3556	A-109521.2	aGfaGfgAfcAfgAfcccAfaAfaGfaUfasAfsa	1103
AD-53791.1	A-110691.1	UfgUfcCfuCfuCfUfGfuUfgCfcUfuUfuUfL96	553	3569	A-109537.2	aAfaAfaGfgCfaAfcagAfgAfgGfaCfasGfsa	1104
AD-53792.1	A-110699.1	UfuGfuAfaCfuUfGfAfaGfaUfaUfuUfaUfL96	554	3620	A-109553.2	aUfaAfaUfaUfcUfucaAfgUfuAfcAfasAfsa	1105

AD-53793.1	A-110707.1	CfuUfuAfcUfcUfGfCfuCfuAfuGfcCfaAfL96	555	3055	A-109569.2	uUfgGfcAfuAfgAfgcaGfaGfuAfaAgsGfsu	1106
AD-53794.1	A-110715.1	AfgGfgGfaAfcAfCfAfgAfcCfaGfgAfaAfL96	556	3370	A-109585.2	uUfuCfcUfgGfuCfuguGfuUfcCfcCfusUfsc	1107
AD-53795.1	A-110723.1	UfuGfgGfuCfuGfUfCfcUfcUfcUfgUfuUfL96	557	3562	A-109601.2	aAfaCfaGfaGfaGfgacAfgAfcCfcAfasAfsa	1108
AD-53749.1	A-110637.1	UfgCfaGfcGfuCfCfAfcAfcAfgCfuCfcAfL96	558	1962	A-109429.2	uGfgAfgCfuGfuGfuggAfcGfcUfgCfasGfsu	1109
AD-53750.1	A-110645.1	AfaUfcCfcGfgCfCfCfcUfcAfgGfaGfcAfL96	559	2204	A-109445.2	uGfcUfcCfuGfaGfgggCfcGfgGfaUfusCfsc	1110
AD-53751.1	A-110653.1	UfuUfcUfgGfaUfGfGfcAfuCfuAfgCfcAfL96	560	2974	A-109461.2	uGfgCfuAfgAfuGfccaUfcCfaGfaAfasGfsc	1111

AD-53752.1	A-110661.1	GfaAfgCfcAfaGfCfCfuCfuUfcUfuAfcUfL96	561	3302	A-109477.2	aGfuAfaGfaAfgAfggcUfuGfgCfuUfcsAfsg	1112
AD-53753.1	A-110669.1	CfcAfgCfcCfcAfCfCfcAfaGfcAfaGfcAfL96	562	3529	A-109493.2	uGfcUfuGfcUfuGfgguGfgGfgCfuGfgsUfsg	1113
AD-53754.1	A-110677.1	AfaGfcAfaGfcAfGfAfcAfuUfuAfuCfuUfL96	563	3541	A-109509.2	aAfgAfuAfaAfuGfucuGfcUfuGfcUfusGfsg	1114
AD-53796.1	A-110684.1	UfcUfuUfuGfgGfUfCfuGfuCfcUfcUfcUfL96	564	3558	A-109523.2	aGfaGfaGfgAfcAfgacCfcAfaAfaGfasUfsa	1115
AD-53797.1	A-110692.1	GfuCfcUfcUfcUfGfUfuGfcCfuUfuUfuAfL96	565	3570	A-109539.2	uAfaAfaAfgGfcAfacaGfaGfaGfgAfcsAfsg	1116
AD-53798.1	A-110700.1	UfgUfaAfcUfuGfAfAfgAfuAfuUfuAfuUfL96	566	3621	A-109555.2	aAfuAfaAfuAfuCfuucAfaGfuUfaCfasAfsa	1117

AD-53799.1	A-110708.1	UfuUfaCfuCfuGfCfUfcUfaUfgCfcAfgAfL96	567	3056	A-109571.2	uCfuGfgCfaUfaGfagcAfgAfgUfaAfasGfsg	1118
AD-53800.1	A-110716.1	CfcAfaGfcAfaGfCfAfgAfcAfuUfuAfuUfL96	568	3539	A-109587.2	aAfuAfaAfuGfuCfugcUfuGfcUfuGfgsGfsu	1119
AD-53801.1	A-110724.1	UfgGfgUfcUfgUfCfCfuCfuCfuGfuUfgAfL96	569	3563	A-109603.2	uCfaAfcAfgAfgAfggaCfaGfaCfcCfasAfsa	1120
AD-53755.1	A-110638.1	GfcAfuGfgGfgAfCfCfcGfuGfuCfcAfcUfL96	570	1996	A-109431.2	aGfuGfgAfcAfcGfgguCfcCfcAfuGfcsUfsg	1121
AD-53757.1	A-110654.1	UfcUfgGfaUfgGfCfAfuCfuAfgCfcAfgAfL96	571	2976	A-109463.2	uCfuGfgCfuAfgAfugcCfaUfcCfaGfasAfsa	1122
AD-53758.1	A-110662.1	AfaGfcCfaAfgCfCfUfcUfuCfuUfaCfuUfL96	572	3303	A-109479.2	aAfgUfaAfgAfaGfaggCfuUfgGfcUfusCfsa	1123

AD-53759.1	A-110670.1	CfcCfcAfcCfcAfAfGfcAfaGfcAfgAfcAfL96	573	3533	A-109495.2	uGfuCfuGfcUfuGfcuuGfgGfuGfgGfgsCfsu	1124
AD-53760.1	A-110678.1	AfgCfaAfgCfaGfAfCfaUfuUfaUfcUfuUfL96	574	3542	A-109511.2	aAfaGfaUfaAfaUfgucUfgCfuUfgCfusUfsg	1125
AD-53802.1	A-110685.1	UfuUfuGfgGfuCfUfGfuCfcUfcUfcUfgUfL96	575	3560	A-109525.2	aCfaGfaGfaGfgAfcagAfcCfcAfaAfasGfsa	1126
AD-53803.1	A-110693.1	UfuUfcUfaGfaCfCfUfgUfuUfuGfcUfuUfL96	576	3600	A-109541.2	aAfaGfcAfaAfaCfaggUfcUfaGfaAfasAfsg	1127
AD-53804.1	A-110701.1	AfcCfaAfgGfaGfGfCfaGfgAfuUfcUfuUfL96	577	2815	A-109557.2	aAfaGfaAfuCfcUfgccUfcCfuUfgGfusGfsg	1128
AD-53805.1	A-110709.1	UfcAfgCfcAfaCfCfCfgCfuCfcAfcUfaAfL96	578	3161	A-109573.2	uUfaGfuGfgAfgCfgggUfuGfgCfuGfasGfsa	1129

AD-53806.1	A-110717.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	579	3544	A-109589.2	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1130
AD-53807.1	A-110725.1	GfgGfuCfuGfuCfCfUfcUfcUfgUfuGfcAfL96	580	3564	A-109605.2	uGfcAfaCfaGfaGfaggAfcAfgAfcCfcsAfsa	1131
AD-53761.1	A-110639.1	CfcCfaCfaAfgCfCfGfcCfuGfuGfcUfgAfL96	581	2080	A-109433.2	uCfaGfcAfcAfgGfcggCfuUfgUfgGfgsUfsg	1132
AD-53762.1	A-110647.1	GfcUfgGfgGfcUfGfAfgCfuUfuAfaAfaUfL96	582	2481	A-109449.2	aUfuUfuAfaAfgCfucaGfcCfcCfaGfcsCfsc	1133
AD-53763.1	A-110655.1	GfcUfcUfaUfgCfCfAfgGfcUfgUfgCfuAfL96	583	3064	A-109465.2	uAfgCfaCfaGfcCfuggCfaUfaGfaGfcsAfsg	1134
AD-53764.1	A-110663.1	GfuGfaGfgCfuGfGfGfaAfgGfgGfaAfcAfL96	584	3358	A-109481.2	uGfuUfcCfcCfuUfcccAfgCfcUfcAfcsUfsg	1135

AD-53765.1	A-110671.1	CfcCfaCfcCfaAfGfCfaAfgCfaGfaCfaUfL96	585	3534	A-109497.2	aUfgUfcUfgCfuUfgcuUfgGfgUfgGfgsGfsc	1136
AD-53766.1	A-110679.1	GfcAfgAfcAfuUfUfAfuCfuUfuUfgGfgUfL96	586	3547	A-109513.2	aCfcCfaAfaAfgAfuaaAfuGfuCfuGfcsUfsu	1137
AD-53808.1	A-110686.1	UfuUfgGfgUfcUfGfUfcCfuCfuCfuGfuUfL96	587	3561	A-109527.2	aAfcAfgAfgAfgGfacaGfaCfcCfaAfasAfsg	1138
AD-53809.1	A-110694.1	UfuCfuAfgAfcCfUfGfuUfuUfgCfuUfuUfL96	588	3601	A-109543.2	aAfaAfgCfaAfaAfcagGfuCfuAfgAfasAfsa	1139
AD-53810.1	A-110702.1	GfgAfgGfcAfgGfAfUfuCfuUfcCfcAfuUfL96	589	2820	A-109559.2	aAfuGfgGfaAfgAfaucCfuGfcCfuCfcsUfsu	1140
AD-53811.1	A-110710.1	CfcUfgCfcAfaGfCfUfcAfcAfcAfgCfaAfL96	590	3247	A-109575.2	uUfgCfuGfuGfuGfagcUfuGfgCfaGfgsCfsa	1141

AD-53812.1	A-110718.1	AfaGfcAfgAfcAfUfUfuAfuCfuUfuUfgAfL96	591	3545	A-109591.2	uCfaAfaAfgAfuAfaauGfuCfuGfcUfusGfsc	1142
AD-53813.1	A-110726.1	UfcUfaGfaCfcUfGfUfuUfuGfcUfuUfuUfL96	592	3602	A-109607.2	aAfaAfaGfcAfaAfacaGfgUfcUfaGfasAfsa	1143
AD-53767.1	A-110640.1	GfaGfgCfcAfcGfAfGfgUfcAfgCfcCfaAfL96	593	2099	A-109435.2	uUfgGfgCfuGfaCfcucGfuGfgCfcUfcsAfsg	1144
AD-53768.1	A-110648.1	GfgAfgGfuGfcCfAfGfgAfaGfcUfcCfcUfL96	594	2650	A-109451.2	aGfgGfaGfcUfuCfcugGfcAfcCfuCfcsAfsc	1145
AD-53769.1	A-110656.1	CfuCfaGfcCfaAfCfCfcGfcUfcCfaCfuAfL96	595	3160	A-109467.2	uAfgUfgGfaGfcGfgguUfgGfcUfgAfgsAfsc	1146
AD-53770.1	A-110664.1	GfgCfuGfgGfaAfGfGfgGfaAfcAfcAfgAfL96	596	3362	A-109483.2	uCfuGfuGfuUfcCfccuUfcCfcAfgCfcsUfsc	1147

AD-53771.1	A-110672.1	CfcAfcCfcAfaGfCfAfaGfcAfgAfcAfuUfL96	597	3535	A-109499.2	aAfuGfuCfuGfcUfugcUfuGfgGfuGfgsGfsg	1148
AD-53772.1	A-110680.1	AfgAfcAfuUfuAfUfCfuUfuUfgGfgUfcUfL96	598	3549	A-109515.2	aGfaCfcCfaAfaAfgauAfaAfuGfuCfusGfsc	1149
AD-53814.1	A-110687.1	GfgUfcUfgUfcCfUfCfuCfuGfuUfgCfcUfL96	599	3565	A-109529.2	aGfgCfaAfcAfgAfgagGfaCfaGfaCfcsCfsa	1150
AD-53815.1	A-110695.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	600	3603	A-109545.2	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1151
AD-53816.1	A-110703.1	GfaGfgCfaGfgAfUfUfcUfuCfcCfaUfgAfL96	601	2821	A-109561.2	uCfaUfgGfgAfaGfaauCfcUfgCfcUfcsCfsu	1152
AD-53817.1	A-110711.1	CfcAfaGfcUfcAfCfAfcAfgCfaGfgAfaAfL96	602	3251	A-109577.2	uUfuCfcUfgCfuGfuguGfaGfcUfuGfgsCfsa	1153

AD-53818.1	A-110719.1	AfgCfaGfaCfaUfUfUfaUfcUfuUfuGfgAfL96	603	3546	A-109593.2	uCfcAfaAfaGfaUfaaaUfgUfcUfgCfusUfsg	1154
AD-53819.1	A-110727.1	GfuAfaCfuUfgAfAfGfaUfaUfuUfaUfuUfL96	604	3622	A-109609.2	aAfaUfaAfaUfaUfcuuCfaAfgUfuAfcsAfsa	1155
AD-53773.1	A-110641.1	CfaCfgAfgGfuCfAfGfcCfcAfaCfcAfgUfL96	605	2104	A-109437.2	aCfuGfgUfuGfgGfcugAfcCfuCfgUfgsGfsc	1156
AD-53774.1	A-110649.1	AfcUfgUfgGfgGfCfAfuUfuCfaCfcAfuUfL96	606	2676	A-109453.2	aAfuGfgUfgAfaAfugcCfcCfaCfaGfusGfsa	1157
AD-53776.1	A-110665.1	GfaAfgGfgGfaAfCfAfcAfgAfcCfaGfgAfL96	607	3368	A-109485.2	uCfcUfgGfuCfuGfuguUfcCfcCfuUfcsCfsc	1158
AD-53777.1	A-110673.1	CfaCfcCfaAfgCfAfAfgCfaGfaCfaUfuUfL96	608	3536	A-109501.2	aAfaUfgUfcUfgCfuugCfuUfgGfgUfgsGfsg	1159

AD-53778.1	A-110681.1	AfcAfuUfuAfuCfUfUfuUfgGfgUfcUfgUfL96	609	3551	A-109517.2	aCfaGfaCfcCfaAfaagAfuAfaAfuGfusCfsu	1160
AD-53820.1	A-110688.1	GfuCfuGfuCfcUfCfUfcUfgUfuGfcCfuUfL96	610	3566	A-109531.2	aAfgGfcAfaCfaGfagaGfgAfcAfgAfcsCfsc	1161
AD-53821.1	A-110696.1	UfaGfaCfcUfgUfUfUfuGfcUfuUfuGfuAfL96	611	3604	A-109547.2	uAfcAfaAfaGfcAfaaaCfaGfgUfcUfasGfsa	1162
AD-53822.1	A-110704.1	CfuUfuCfuGfgAfUfGfgCfaUfcUfaGfcAfL96	612	2973	A-109563.2	uGfcUfaGfaUfgCfcauCfcAfgAfaAfgsCfsu	1163
AD-53823.1	A-110712.1	AfaGfcUfcAfcAfCfAfgCfaGfgAfaCfuUfL96	613	3253	A-109579.2	aAfgUfuCfcUfgCfuguGfuGfaGfcUfusGfsg	1164
AD-53824.1	A-110720.1	GfaCfaUfuUfaUfCfUfuUfuGfgGfuCfuUfL96	614	3550	A-109595.2	aAfgAfcCfcAfaAfagaUfaAfaUfgUfcsUfsg	1165

AD-48400.4	A-98247.3	UfuUfuCfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	615		A-93455.5	aAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuAfgAfaAfasGfsu	1166
AD-53779.1	A-110642.1	GfgGfaGfgCfcAfGfCfaUfcCfaCfgCfuUfL96	616	2137	A-109439.2	aAfgCfgUfgGfaUfgcuGfgCfcUfcCfcsUfsg	1167
AD-53780.1	A-110650.1	CfcAfcCfaAfgGfAfGfgCfaGfgAfuUfcUfL96	617	2813	A-109455.2	aGfaAfuCfcUfgCfcucCfuUfgGfuGfgsAfsg	1168
AD-53781.1	A-110658.1	GfcCfaAfgCfuCfAfCfaCfaGfcAfgGfaAfL96	618	3250	A-109471.2	uUfcCfuGfcUfgUfgugAfgCfuUfgGfcsAfsg	1169
AD-53782.1	A-110666.1	AfaGfgGfgAfaCfAfCfaGfaCfcAfgGfaAfL96	619	3369	A-109487.2	uUfcCfuGfgUfcUfgugUfuCfcCfcUfusCfsc	1170
AD-53783.1	A-110674.1	AfcCfcAfaGfcAfAfGfcAfgAfcAfuUfuAfL96	620	3537	A-109503.2	uAfaAfuGfuCfuGfcuuGfcUfuGfgGfusGfsg	1171

AD-53784.1	A-110682.1	UfuUfaUfcUfuUfUfGfgGfuCfuGfuCfcUfL96	621	3554	A-109519.2	aGfgAfcAfgAfcCfcaaAfaGfaUfaAfasUfsg	1172
AD-53825.1	A-110689.1	UfcUfgUfcCfuCfUfCfuGfuUfgCfcUfuUfL96	622	3567	A-109533.2	aAfaGfgCfaAfcAfgagAfgGfaCfaGfasCfsc	1173
AD-53826.1	A-110697.1	UfuUfuGfuAfaCfUfUfgAfaGfaUfaUfuUfL96	623	3618	A-109549.2	aAfaUfaUfcUfuCfaagUfuAfcAfaAfasGfsc	1174
AD-53827.1	A-110705.1	UfuCfuGfgAfuGfGfCfaUfcUfaGfcCfaAfL96	624	2975	A-109565.2	uUfgGfcUfaGfaUfgccAfuCfcAfgAfasAfsg	1175
AD-53828.1	A-110713.1	UfgAfaGfcCfaAfGfCfcUfcUfuCfuUfaAfL96	625	3301	A-109581.2	uUfaAfgAfaGfaGfgcuUfgGfcUfuCfasGfsa	1176
AD-53829.1	A-110721.1	UfuAfuCfuUfuUfGfGfgUfcUfgUfcCfuUfL96	626	3555	A-109597.2	aAfgGfaCfaGfaCfccaAfaAfgAfuAfasAfsu	1177

AD-53830.1	A-110872.1	UfuUfuCfuAfgAfCfCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	627		A-110873.1	aAfgCfaAfaAfcAfgguCfuAfgAfaAfasGfsu	1178
AD-53785.1	A-110643.1	AfuCfcAfcGfcUfUfCfcUfgCfuGfcCfaUfL96	628	2148	A-109441.2	aUfgGfcAfgCfaGfgaaGfcGfuGfgAfusGfsc	1179
AD-53786.1	A-110651.1	CfaCfcAfaGfgAfGfGfcAfgGfaUfuCfuUfL96	629	2814	A-109457.2	aAfgAfaUfcCfuGfccuCfcUfuGfgUfgsGfsa	1180
AD-53787.1	A-110659.1	CfaAfgCfuCfaCfAfCfaGfcAfgGfaAfcUfL96	630	3252	A-109473.2	aGfuUfcCfuGfcUfgugUfgAfgCfuUfgsGfsc	1181
AD-53788.1	A-110667.1	GfgGfaAfcAfcAfGfAfcCfaGfgAfaGfcUfL96	631	3372	A-109489.2	aGfcUfuCfcUfgGfucuGfuGfuUfcCfcsCfsu	1182
AD-53789.1	A-110675.1	CfcCfaAfgCfaAfGfCfaGfaCfaUfuUfaUfL96	632	3538	A-109505.2	aUfaAfaUfgUfcUfgcuUfgCfuUfgGfgsUfsg	1183

AD-53831.1	A-110690.1	CfuGfuCfcUfcUfCfUfgUfuGfcCfuUfuUfL96	633	3568	A-109535.2	aAfaAfgGfcAfaCfagaGfaGfgAfcAfgsAfsc	1184
AD-53832.1	A-110698.1	UfuUfgUfaAfcUfUfGfaAfgAfuAfuUfuAfL96	634	3619	A-109551.2	uAfaAfuAfuCfuUfcaaGfuUfaCfaAfasAfsg	1185
AD-53833.1	A-110706.1	CfuGfgAfuGfgCfAfUfcUfaGfcCfaGfaAfL96	635	2977	A-109567.2	uUfcUfgGfcUfaGfaugCfcAfuCfcAfgsAfsa	1186
AD-53834.1	A-110714.1	AfgUfgAfgGfcUfGfGfgAfaGfgGfgAfaAfL96	636	3357	A-109583.2	uUfuCfcCfcUfuCfccaGfcCfuCfaCfusGfsu	1187
AD-53835.1	A-110722.1	AfuCfuUfuUfgGfGfUfcUfgUfcCfuCfuUfL96	637	3557	A-109599.2	aAfgAfgGfaCfaGfaccCfaAfaAfgAfusAfsa	1188
AD-48399.1	A-100981.1	CfaCfuUfaCfgCfuGfaGfuAfcUfuCfgAfL96	638		A-100982.1	uCfgAfaGfuAfcUfcAfgCfgUfaAfgUfgsAfsu	1189

AD-53815.5	A-110695.11	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	639	3603	A-109545.18	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1190
AD-53815.4	A-110695.4	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	640	3603	A-109545.5	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1191
AD-56633.1	A-115520.2	cuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	641	3603	A-109545.6	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1192
AD-56617.1	A-115535.1	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	642	3603	A-109545.7	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1193
AD-56623.1	A-115536.1	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	643	3603	A-109545.8	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1194
AD-56629.1	A-115537.1	CfuagAfccuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	644	3603	A-109545.9	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1195

AD-56635.1	A-115538.1	CfuagAfccuGfUfUfuugcuUfuuguL96	645	3603	A-109545.10	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1196
AD-56641.1	A-115539.1	CfuagaccuGfUfUfuugcuuuuguL96	646	3603	A-109545.11	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1197
AD-56625.1	A-115542.1	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	647	3603	A-109545.12	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1198
AD-56631.1	A-115543.1	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfuUfgUfL96	648	3603	A-109545.13	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1199
AD-56637.1	A-115544.1	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfUfUfgUfL96	649	3603	A-109545.14	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1200
AD-56643.1	A-115545.1	CfuAfGfAfCfCfuGfUfUfuUfGfCfuUfUfUfGfUfL96	650	3603	A-109545.15	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1201

AD-56649.1	A-115546.1	CfUfAfGfAfCfCfuGfUfUfuUfGfCfUfUfUfUfGfUfL96	651	3603	A-109545.16	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1202
AD-56655.1	A-115547.1	CfUfAfGfAfCfCfUfGfUfUfUfUfGfCfUfUfUfUfGfUfL96	652	3603	A-109545.17	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1203
AD-56615.1	A-110695.5	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	653	3603	A-115519.1	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1204
AD-56621.1	A-115520.1	cuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	654	3603	A-115519.2	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1205
AD-56627.1	A-115521.1	cuAfgAfcCfuGfUfUfuugCfuUfuugUfL96	655	3603	A-115519.3	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1206
AD-56639.1	A-115520.3	cuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	656	3603	A-115522.1	ACfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1207

AD-56645.1	A-110695.6	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	657	3603	A-115522.2	ACfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1208
AD-56651.1	A-115523.1	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	658	3603	A-115524.1	(iA)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1209
AD-56610.1	A-115523.2	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	659	3603	A-115525.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1210
AD-56616.1	A-115523.3	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	660	3603	A-115526.1	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1211
AD-56622.1	A-115527.1	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	661	3603	A-115526.2	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1212
AD-56628.1	A-115527.2	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	662	3603	A-115528.1	(iA)caAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	1213

AD-56634.1	A-115529.1	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	663	3603	A-115530.1	AbCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1214
AD-56640.1	A-115529.2	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	664	3603	A-115531.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1215
AD-56646.1	A-115529.3	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	665	3603	A-115532.1	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1216
AD-56652.1	A-115533.1	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	666	3603	A-115532.2	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1217
AD-56611.1	A-115533.2	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	667	3603	A-115534.1	(iA)caAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	1218
AD-56647.1	A-110695.7	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	668	3603	A-115540.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1219

AD-56653.1	A-115535.2	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	669	3603	A-115540.2	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1220
AD-56612.1	A-115536.2	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	670	3603	A-115540.3	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1221
AD-56618.1	A-115537.2	CfuagAfccuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	671	3603	A-115540.4	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1222
AD-56624.1	A-115538.2	CfuagAfccuGfUfUfuugcuUfuuguL96	672	3603	A-115540.5	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1223
AD-56630.1	A-115539.2	CfuagaccuGfUfUfuugcuuuuguL96	673	3603	A-115540.6	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1224
AD-56636.1	A-110695.8	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	674	3603	A-115541.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1225

AD-56642.1	A-115535.3	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	675	3603	A-115541.2	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1226
AD-56648.1	A-115536.3	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	676	3603	A-115541.3	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1227
AD-56654.1	A-115537.3	CfuagAfccuGfUfUfuUfgcuUfuUfguL96	677	3603	A-115541.4	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1228
AD-56613.1	A-115538.3	CfuagAfccuGfUfUfuugcuUfuuguL96	678	3603	A-115541.5	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1229
AD-56619.1	A-115539.3	CfuagaccuGfUfUfuugcuuuuguL96	679	3603	A-115541.6	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsasa	1230
AD-56614.1	A-110695.9	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	680	3603	A-115548.1	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1231

AD-56620.1	A-115542.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	681	3603	A-115548.2	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1232
AD-56626.1	A-115543.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfuUfgUfL96	682	3603	A-115548.3	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1233
AD-56632.1	A-115544.2	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfUfUfgUfL96	683	3603	A-115548.4	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1234
AD-56638.1	A-115545.2	CfuAfGfAfCfCfuGfUfUfuUfGfCfuUfUfUfGfUfL96	684	3603	A-115548.5	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1235
AD-56644.1	A-115546.2	CfUfAfGfAfCfCfuGfUfUfuUfGfCfUfUfUfUfGfUfL96	685	3603	A-115548.6	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1236
AD-56650.1	A-115547.2	CfUfAfGfAfCfCfUfGfUfUfUfUfGfCfUfUfUfUfGfUf	686	3603	A-115548.7	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1237
		L96					

AD-56656.1	A-110695.10	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	687	3603	A-115549.1	aCfaAfAfAfGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1238
AD-56662.1	A-115542.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	688	3603	A-115549.2	aCfaAfAfAfGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1239
AD-56668.1	A-115543.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfuUfgUfL96	689	3603	A-115549.3	aCfaAfAfAfGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1240
AD-56673.1	A-115544.3	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfUfUfgUfL96	690	3603	A-115549.4	aCfaAfAfAfGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1241
AD-56678.1	A-115545.3	CfuAfGfAfCfCfuGfUfUfuUfGfCfuUfUfUfGfUfL96	691	3603	A-115549.5	aCfaAfAfAfGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1242
AD-56683.1	A-115546.3	CfUfAfGfAfCfCfuGfUfUfuUfGfCfUfUfUfUfGfUfL96	692	3603	A-115549.6	aCfaAfAfAfGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1243

AD-56688.1	A-115547.3	CfUfAfGfAfCfCfUfGfUfUfUfUfGfCfUfUfUfUfGfUf L96	693	3603	A-115549.7	aCfaAfAfAfGfCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1244
AD-56657.1	A-115550.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	694	3603	A-115551.1	aCfAfAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1245
AD-56663.1	A-115552.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUfL96	695	3603	A-115553.1	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1246
AD-56669.1	A-115554.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfgUfL96	696	3603	A-115555.1	aCfaAfaAfGfCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1247
AD-56674.1	A-115556.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuugCfuUfuUfgUfL96	697	3603	A-115557.1	aCfaAfaAfgCfAfAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1248
AD-56679.1	A-115558.1	CfuAfgAfccuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	698	3603	A-115559.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfGfGfuCfuAfgsAfsa	1249

AD-56684.1	A-115560.1	CfuAfgacCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	699	3603	A-115561.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfUfCfuAfgsAfsa	1250
AD-56689.1	A-115535.4	CfuagAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	700	3603	A-115562.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfUfAfgsAfsa	1251
AD-56693.1	A-115520.4	cuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	701	3603	A-115563.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfGfsAfsa	1252
AD-56658.1	A-115564.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfUfgUfL96	702	3603	A-115565.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1253
AD-56664.1	A-115566.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfUfUfuUfgUfL96	703	3603	A-115567.1	aCfaAfaagCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1254
AD-56670.1	A-115568.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfuUfgUfL96	704	3603	A-115569.1	aCfaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1255

AD-56680.1	A-115572.1	CfuAfgAfcCfUfGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	705	3603	A-115573.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacagGfuCfuAfgsAfsa	1256
AD-56685.1	A-115574.1	CfuAfgAfCfCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	706	3603	A-115575.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgguCfuAfgsAfsa	1257
AD-56690.1	A-115542.4	CfuAfGfAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	707	3603	A-115576.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfucuAfgsAfsa	1258
AD-56694.1	A-115577.1	CfUfAfgAfcCfuGfUfUfu UfgCfu Ufu UfgUfL96	708	3603	A-115578.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuagsAfsa	1259
AD-56659.1	A-110695.12	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	709	3603	A-115579.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1260
AD-56665.1	A-115580.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	710	3605	A-115581.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1261

AD-56671.1	A-115582.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	711	3605	A-115583.1	aCfAfAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1262
AD-56676.1	A-115584.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUfL96	712	3605	A-115585.1	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1263
AD-56681.1	A-115586.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuUfuUfgUfL96	713	3605	A-115587.1	aCfaAfaAfGfCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1264
AD-56686.1	A-115588.1	AfgAfcCfuGfUfUfuugCfuUfuUfgUfL96	714	3605	A-115589.1	aCfaAfaAfgCfAfAfaacAfgGfuCfusAfsg	1265
AD-56691.1	A-115590.1	AfgAfccuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	715	3605	A-115591.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfGfGfuCfusAfsg	1266
AD-56695.1	A-115592.1	AfgacCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	716	3605	A-115593.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfUfCfusAfsg	1267

AD-56660.1	A-115594.1	agAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	717	3605	A-115595.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfUfsAfsg	1268
AD-56666.1	A-115596.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfUfgUfL96	718	3605	A-115597.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1269
AD-56672.1	A-115598.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfUfUfuUfgUfL96	719	3605	A-115599.1	aCfaAfaagCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1270
AD-56677.1	A-115600.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfGfCfuUfuUfgUfL96	720	3605	A-115601.1	aCfaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1271
AD-56682.1	A-115602.1	AfgAfcCfuGfUfUfUfUfgCfuUfuUfgUfL96	721	3605	A-115603.1	aCfaAfaAfgCfaaaacAfgGfuCfusAfsg	1272
AD-56687.1	A-115604.1	AfgAfcCfUfGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	722	3605	A-115605.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacagGfuCfusAfsg	1273

AD-56692.1	A-115606.1	AfgAfCfCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	723	3605	A-115607.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgguCfusAfsg	1274
AD-56696.1	A-115608.1	AfGfAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	724	3605	A-115609.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfucusAfsg	1275
AD-56661.1	A-115580.2	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	725	3605	A-115610.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1276
AD-56667.1	A-115611.1	gAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	726	3605	A-115612.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfausa	1277
AD-53806.11	A-110717.10	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	727	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1278
AD-53806.13	A-110717.11	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	728	3544	A-109589.10	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1279

AD-53806.12	A-110717.12	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	729	3544	A-109589.22	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1280
AD-53806.5	A-110717.4	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	730	3544	A-109589.5	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1281
AD-53806.6	A-110717.5	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	731	3544	A-109589.7	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1282
AD-53806.7	A-110717.6	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	732	3544	A-109589.8	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1283
AD-53806.8	A-110717.7	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	733	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1284
AD-53806.9	A-110717.8	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	734	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1285

AD-53806.10	A-110717.9	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	735	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1286
AD-56979.1	A-116393.1	caAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	736	3544	A-109589.6	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1287
AD-56979.2	A-116393.2	caAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	737	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1288
AD-56975.3	A-116394.1	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	738	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1289
AD-56975.4	A-116394.2	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	739	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1290
AD-56975.5	A-116394.3	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	740	3544	A-109589.22	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1291

AD-56975.1	A-116394.4	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	741	3544	A-109589.5	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1292
AD-56975.2	A-116394.5	(iC)aAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	742	3544	A-109589.6	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1293
AD-56983.1	A-116400.1	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	743	3544	A-109589.7	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1294
AD-56983.2	A-116400.2	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	744	3544	A-109589.8	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1295
AD-56983.3	A-116400.3	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	745	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1296
AD-56983.4	A-116400.4	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	746	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1297

AD-56983.5	A-116400.5	CbaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	747	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1298
AD-56977.3	A-116406.1	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	748	3544	A-109589.10	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1299
AD-56977.1	A-116406.2	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	749	3544	A-109589.11	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1300
AD-56977.2	A-116406.3	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	750	3544	A-109589.18	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1301
AD-56976.1	A-116407.1	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfL96	751	3544	A-109589.11	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1302
AD-56976.2	A-116407.2	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfL96	752	3544	A-109589.12	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1303

AD-56980.1	A-116408.1	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfL96	753	3544	A-109589.12	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1304
AD-56980.2	A-116408.2	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfL96	754	3544	A-109589.13	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1305
AD-56984.1	A-116409.1	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUfuuuUfL96	755	3544	A-109589.13	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1306
AD-56984.2	A-116409.2	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUfuuuUfL96	756	3544	A-109589.14	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1307
AD-56987.1	A-116410.1	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUfuuuuL96	757	3544	A-109589.14	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1308
AD-56987.2	A-116410.2	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucUfuuuuL96	758	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1309

AD-56991.1	A-116415.1	CfaagCfagaCfAfUfuUfaucuuuuuL96	759	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1310
AD-56993.1	A-116416.1	CfaagcagaCfAfUfuUfaucuuuuuL96	760	3544	A-109589.16	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1311
AD-56995.1	A-116417.1	CfaagcagaCfAfUfuuaucuuuuuL96	761	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1312
AD-56978.1	A-116418.1	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	762	3544	A-109589.18	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1313
AD-56978.2	A-116418.2	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	763	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1314
AD-56981.1	A-116419.1	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfAfUfcUfuUfuUfL96	764	3544	A-109589.19	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1315

AD-56985.1	A-116420.1	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfAfUfCfUfuUfuUfL96	765	3544	A-109589.20	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1316
AD-56988.1	A-116421.1	CfaAfGfCfAfGfaCfAfUfuUfAfUfCfUfuUfuUfL96	766	3544	A-109589.21	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1317
AD-56988.2	A-116421.2	CfaAfGfCfAfGfaCfAfUfuUfAfUfCfUfuUfuUfL96	767	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1318
AD-56988.3	A-116421.3	CfaAfGfCfAfGfaCfAfUfuUfAfUfCfUfuUfuUfL96	768	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1319
AD-56982.1	A-116426.1	CfaAfgcaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	769	3544	A-109589.19	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1320
AD-56982.2	A-116426.2	CfaAfgcaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	770	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1321

AD-56986.1	A-116428.1	CfaAfgCfagaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	771	3544	A-109589.20	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1322
AD-56986.2	A-116428.2	CfaAfgCfagaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	772	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1323
AD-56989.1	A-116430.1	CfaAfgCfaGfacAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	773	3544	A-109589.21	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1324
AD-56990.1	A-116432.1	CfaAfgCfaGfaCfAfuuUfaUfcUfuUfuUfL96	774	3544	A-109589.9	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1325
AD-56992.1	A-116434.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfL96	775	3544	A-109589.15	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1326
AD-56992.2	A-116434.2	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaucUfuUfuUfL96	776	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1327

AD-56994.1	A-116436.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuuuUfL96	777	3544	A-109589.22	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1328
AD-56994.2	A-116436.2	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuuuUfL96	778	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1329
AD-56996.1	A-116438.1	caagCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	779	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1330
AD-57001.1	A-116440.1	CfaAfgcagaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	780	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1331
AD-57007.1	A-116442.1	CfaAfgCfaGfaCfAfuuuaUfcUfuUfuUfL96	781	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1332
AD-57013.1	A-116444.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaucuuUfuUfL96	782	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1333

AD-57019.1	A-116446.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuuuuL96	783	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1334
AD-57022.1	A-116448.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfUfUfuUfL96	784	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1335
AD-57025.1	A-116449.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfCfUfuUfuUfL96	785	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1336
AD-56997.1	A-116450.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfAfUfcUfuUfuUfL96	786	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1337
AD-57002.1	A-116452.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfUfUfaUfcUfuUfuUfL96	787	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1338
AD-57008.1	A-116453.1	CfaAfgCfaGfAfCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	788	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1339

AD-57014.1	A-116454.1	CfaAfgCfAfGfAfCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	789	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1340
AD-57020.1	A-116455.1	CfAfAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	790	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1341
AD-57020.2	A-116455.2	CfAfAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	791	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1342
AD-57026.1	A-116457.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcuuUfuUfL96	792	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1343
AD-57003.1	A-116460.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuuaUfcUfuUfuUfL96	793	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1344
AD-57009.1	A-116462.1	CfaAfgCfaGfaCfauuUfaUfcUfuUfuUfL96	794	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1345

AD-57015.1	A-116464.1	CfaAfgCfaGfacaUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	795	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1346
AD-57023.1	A-116467.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaucUfUfUfuUfL96	796	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1347
AD-57027.1	A-116469.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuuaUfcUfUfUfuUfL96	797	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1348
AD-56998.1	A-116471.1	CfaAfgCfagaCfAfUfuUfaUfcUfUfUfuUfL96	798	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1349
AD-57004.1	A-116473.1	CfaAfgcaGfaCfAfUfuUfaUfcUfUfUfuUfL96	799	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1350
AD-57010.1	A-116475.1	CfaagCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfUfUfuUfL96	800	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1351

AD-57016.1	A-116477.1	caAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfUfUfuUfL96	801	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1352
AD-56999.2	A-116479.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfAfUfcUfUfUfuUfL96	802	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1353
AD-56999.1	A-116479.2	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfAfUfcUfUfUfuUfL96	803	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1354
AD-57021.1	A-116481.1	CfaAfgCfAfGfaCfAfUfuUfaUfcUfUfUfuUfL96	804	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1355
AD-57024.1	A-116483.1	CfaAfGfCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfUfUfuUfL96	805	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1356
AD-57005.1	A-116486.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfCfUfuuuUfL96	806	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1357

AD-57011.1	A-116488.1	CfaAfgCfaGfaCfAfUfuuaUfCfUfuUfuUfL96	807	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1358
AD-57017.1	A-116490.1	CfaAfGfCfagaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	808	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1359
AD-57000.2	A-116492.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUfaUfcUf(Teo)Uf(Teo)UfL96	809	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1360
AD-57000.3	A-116492.2	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUfaUfcUf(Teo)Uf(Teo)UfL96	810	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1361
AD-57000.1	A-116492.3	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUfaUfcUf(Teo)Uf(Teo)UfL96	811	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1362
AD-57006.2	A-116494.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUf(Aeo)Uf(m5Ceo)Uf(Teo)Uf(Teo)UfL96	812	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1363

AD-57006.3	A-116494.2	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUf(Aeo)Uf(m5Ceo)Uf(Teo)Uf(Teo)UfL96	813	3544	A-109589.23	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1364
AD-57006.1	A-116494.3	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUf(Aeo)Uf(m5Ceo)Uf(Teo)Uf(Teo)UfL96	814	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1365
AD-57012.1	A-116498.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUfaUfcUf(Teo)Uf(Teo)UbL96	815	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1366
AD-57018.1	A-116500.1	Cf(Aeo)Af(Geo)CfaGfaCfAfUfuUf(Aeo)Uf(m5Ceo)Uf(Teo)Uf(Teo)UbL96	816	3544	A-109589.17	aAfaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgsCfsu	1367
AD-53815.1		CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	817	3601		aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	1368
AD-57928.40		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	818	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1369

AD-59182.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuugCfuuuuguL96	819	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1370
AD-59184.3		CfsusAfgAfcCfuGfuUfuugCfuuuuguL96	820	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1371
AD-59186.3		CfsusAfgAfcCfuGfUfuuugCfuuuuguL96	821	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1372
AD-59171.13		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	822	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1373
AD-59176.7		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugcuuuuguL96	823	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1374
AD-59170.7		CfsusagacCfuGfuuuugCfuuuuguL96	824	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1375

AD-59175.7		CfsusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	825	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1376
AD-59179.7		csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	826	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1377
AD-59218.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	827	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfAfAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1378
AD-59222.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugcuuuuguL96	828	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfAfAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1379
AD-59226.1		CfsusagacCfuGfuuuugCfuuuuguL96	829	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfAfAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1380
AD-59230.1		CfsusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	830	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfAfAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1381

AD-59235.1		csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	831	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfAfAfcAfgGfuCfuAfgsasa	1382
AD-59207.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	832	3601		asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa	1383
AD-59211.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugcuuuuguL96	833	3601		asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa	1384
AD-59215.1		CfsusagacCfuGfuuuugCfuuuuguL96	834	3601		asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa	1385
AD-59219.1		CfsusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	835	3601		asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa	1386
AD-59223.1		csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	836	3601		asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa	1387

AD-59181.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgsUfL96	837	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1388
AD-59172.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	838	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1389
AD-59177.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfL96	839	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1390
AD-59180.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfsL96	840	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1391
AD-59183.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfsL96	841	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1392
AD-59185.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfsL96	842	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1393

AD-59173.5		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuugCfuuuugsuL96	843	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1394
AD-59232.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	844	3600		PasCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1395
AD-59236.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	845	3601		asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1396
AD-59216.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgsUfL96	846	3601		asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1397
AD-59220.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfL96	847	3601		asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1398
AD-59224.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfL96	848	3601		asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1399

AD-59228.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfsL96	849	3601		asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1400
AD-59233.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgsUfsL96	850	3601		asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1401
AD-59237.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfsL96	851	3601		asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1402
AD-59209.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuugCfuuuugsuL96	852	3601		asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1403
AD-59208.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	853	3601		asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsusAfgsasa	1404
AD-59212.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	854	3600		PasCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa	1405

AD-59210.1		csusAGAccuGuuuuGcuuuuGuL96	855	3601		AscsAAAAGcAAAAcAGGucuAGsasa	1406
AD-59214.1		AsGsAccuGuuuuGcuuuuGuL96	856	3603		AscsAAAAGcAAAAcAGGucusAsG	1407
AD-59227.1		CfsusAfGfAfccuGfuuuuGfcuuuuGfuL96	857	3601		asCfsAfAfAfAfGfcAfAfAfAfcAfGfGfucuAfGfsasa	1408
AD-59231.1		CfsusAfGfAfccuGfuuuuGfcuuuuGfuL96	858	3601		asCfsAfAfAfAfGfcAfAfaacAfGfGfucuAfGfsasa	1409
AD-59198.3		(C3m)usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	859	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1410
AD-59200.3		(C3m)(U3m)AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	860	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1411

AD-59203.3		(m5Cam)usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	861	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1412
AD-59204.3		(m5Cam)(Tam)AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	862	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1413
AD-59188.3		(m5Cams)(Tams)AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	863	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1414
AD-59191.3		(m5Cams)usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	864	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1415
AD-59213.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	865	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1416
AD-59217.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	866	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3m)(A3m)a	1417

AD-59221.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	867	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(Aam)a	1418
AD-59225.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	868	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(Gam)(Aam)a	1419
AD-59229.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	869	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(Aams)a	1420
AD-59234.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	870	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(Gams)(Aams)a	1421
AD-59238.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	871	3601		(A3m)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1422
AD-59241.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	872	3601		as(C3m)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1423

AD-59245.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	873	3601		(Aam)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1424
AD-59250.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	874	3601		as(m5Cam)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1425
AD-59246.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	875	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfsgsa	1426
AD-59253.2		usAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	876	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfsgsa	1427
AD-59242.1		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	877	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfsgsa	1428
AD-59253.1		usAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	878	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfsgsa	1429

AD-59258.1		usasgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	879	3602		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfsgsa	1430
AD-59251.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	880	3603		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	1431
AD-59256.1		usAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	881	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusAf	1432
AD-59260.1		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	882	3605		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfusCfsu	1433
AD-59248.1		gsAfscCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	883	3605		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfusCfsu	1434
AD-59247.1		gsAfscCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	884	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusa	1435

AD-59252.1		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	885	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusa	1436
AD-59257.1		usAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	886	3604		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfsusa	1437
AD-59261.1		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	887	3603		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1438
AD-59262.1		usAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	888	3603		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1439
AD-59265.1		csusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	889	3603		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1440
AD-59196.13		usAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	890	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1441

AD-59189.11		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	891	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1442
AD-59190.3		usCfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	892	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1443
AD-59192.3		UfsusCfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	893	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1444
AD-59240.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	894	3601		asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1445
AD-59244.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	895	3601		asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1446
AD-59202.7		(C3m)usagaccuguuuugcuuuuguL96	896	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1447

AD-59195.5		(C3m)usAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	897	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1448
AD-59249.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuugCfuuuuguL96	898	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1449
AD-59254.1		CfsusAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	899	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1450
AD-59259.1		(C3 m)usAfgAfcCfuGfuuuugCfuuuuguL96	900	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1451
AD-59264.1		(C3m)usagaccuguuuugcuuuuguL96	901	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1452
AD-59264.2		(C3m)usagaccuguuuugcuuuuguL96	902	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1453

AD-59255.1		CsusagaccuGfUfUfuugcuuuuguL96	903	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3m)a	1454
AD-57928.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	904	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1455
AD-58893.1		CfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	905	3601		asCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgasa	1456
AD-58894.1		CfusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	906	3601		aCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsaa	1457
AD-58895.1		CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	907	3601		asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1458
AD-58896.1		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	908	3601		aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgaa	1459

AD-58897.1		CfsusAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	909	3601		asCfsasAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfsgsasa	1460
AD-58898.1		CfsusAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	910	3601		asCfsaAfaAfgCfsaAfaacAfsgGfuCfuAfsgsasa	1461
AD-58899.1		CfsusAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgUfL96	911	3601		asCfsaAfaAfgCfsaAfaacAfsgGfuCfuAfsgsasa	1462
AD-58900.1		CfsasAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	912	NA		asAfsaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgscsu	1463
AD-58902.1		UfsusUfuCfuAfgAfCfCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	913	3597		asAfsgCfaAfaAfcAfgguCfuAfgAfaAfasgsu	1464
		(A3mx)(G3mx)AfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	914			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1465

		(A3mx)(G3mx)AfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	915			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1466
		(A3mx)(G3mx)AfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	916			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfu(A3mx)g	1467
		(A3mx)gAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	917			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1468
		(A3mx)gAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	918			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1469
		(A3mx)gAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	919			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfu(A3mx)g	1470
		(C3mx)(U3mx)AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	920			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1471

		(C3mx)(U3mx)AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfg	921			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3	1472
		UfL96				mx)(A3mx)a	
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfg UfL96	922			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1473
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfg UfL96	923			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsas a	1474
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfg UfL96	924			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg(A3 mx)a	1475
		(C3mx)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfg UfL96	925			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3 mx)(A3mx)a	1476
		(C3mx)usAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUf gUfL96	926			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1477

		(Chd)susAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	927			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1478
		(phe)CfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	928			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1479
		(phe)CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	929			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1480
		(pshe)CfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	930			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1481
		(pshe)CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	931			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1482
		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	932			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusasg	1483

		AfsgsAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	933			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfu(A3mx)g	1484
		Cfs(Uhd)sAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	934			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1485
		CfsusAfgAf(Chd)CfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	935			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1486
		CfsusAfgAfc(Chd)uGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	936			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1487
		CfsusAfgAfcCf(Uhd)GfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	937			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1488
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUf(Uhd)UfgCfuUfuUfgUfL96	938			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1489

		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUf(Ggn)CfuUfuUfgUfL96	939			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1490
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg(Cgn)uUfuUfgUfL96	940			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1491
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfg(Chd)uUfuUfgUfL96	941			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1492
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCf(Tgn)UfuUfgUfL96	942			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1493
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCf(Uhd)UfuUfgUfL96	943			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1494
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfu(Tgn)uUfgUfL96	944			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1495

		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf(Tgn)UfgUfL96	945			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1496
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUf(Uhd)UfgUfL96	946			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1497
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Tgn)gUfL96	947			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1498
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfu(Uhd)gUfL96	948			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1499
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUf(Ggn)UfL96	949			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1500
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfg(Tgn)L96	950			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1501

		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfg(Uhd)L96	951			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1502
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	952			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1503
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	953			(Agn)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1504
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	954			(Agn)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1505
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	955			P(Agn)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1506
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	956			as(Cgn)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1507

		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	957			asCfs(Agn)AfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1508
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	958			asCfsa(Agn)aAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1509
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	959			asCfsaAf(Agn)AfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1510
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	960			asCfsaAfa(Agn)gCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1511
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	961			asCfsaAfaAf(Ggn)CfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1512
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	962			asCfsaAfaAfg(Cgn)aAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1513

		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	963			asCfsaAfaAfgCf(Agn)AfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1514
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	964			asCfsaAfaAfgCfa(Agn)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1515
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	965			asCfsaAfaAfgCfaAf(Agn)acAfgGfuCfuAfgsasa	1516
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	966			asCfsaAfaAfgCfaAfa(Agn)cAfgGfuCfuAfgsasa	1517
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	967			asCfsaAfaAfgCfaAfaa(Cgn)AfgGfuCfuAfgsasa	1518
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	968			asCfsaAfaAfiCfaAfaacAfiGfuCfuAfisasa	1519

		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	969			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg(A3mx)a	1520
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	970			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3mx)a	1521
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	971			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3mx)(A3mx)a	1522
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	972			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1523
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	973			(A3mx)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1524
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	974			P(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1525

		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	975			a(C3mx)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1526
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	976			as(C3mx)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1527
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	977			(A3mx)(C3mx)aAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1528
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	978			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfg(A3mx)a	1529
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	979			(A3mx)CfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgs(A3mx)a	1530
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	980			(A3mx)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAf(G3mx)(A3mx)a	1531

		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	981			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgasas(phe)	1532
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	982			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgaas(phe)	1533
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	983			sCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgaa(phe)	1534
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	984			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsas(phe)	1535
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	985			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgas(phe)	1536
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	986			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfga(phe)	1537

		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	987			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGf(Uhd)CfuAfgsasa	1538
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	988			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCf(Uhd)AfgsasA	1539
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	989			asCfsaAfaAfg(Chd)aAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1540
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	990			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa	1541
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfguL96	991			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1542
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfguL96	992			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa	1543

		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	993			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1544
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	994			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa	1545
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuuguL96	995			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1546
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuuguL96	996			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa	1547
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuugUfL96	997			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1548
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuugUfL96	998			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa	1549

		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuuguL96	999			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1550
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuuguL96	1000			asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa	1551
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgUfuUfuUfgUfL96	1001			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1552
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfiCfuUfuUfiUfL96	1002			asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1553
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfiCfuUfuUfiUfL96	1003			asCfsaAfaAfiCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1554
		CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfiCfuUfuUfiUfL96	1004			asCfsaAfaAfiCfaAfaacAfiGfuCfuAfisasa	1555

		CfsusAfiAfcCfuGfUfUfuUfiCfuUfuUfiUfL96	1005			asCfsaAfaAfiCfaAfaacAfiGfuCfuAfisasa	1556

Esempio 2. *Screening in vitro e in vivo.*

Una sottoserie di questi doppi filamenti è stata valutata in termini di efficacia in saggi di assorbimento libero a dose singola in epatociti di scimmia *Cynomolgus*. In breve, gli epatociti di scimmia *Cynomolgus* primari (PCH) sono stati trattati con i doppi filamenti di siRNA modificati coniugati in tre concentrazioni, 500nM, 100nM e 10nM. I saggi di assorbimento libero da 100nM e 10nM sono stati eseguiti due volte e i dati sono rappresentati come messaggio medio rimanente rispetto al controllo +/- la deviazione standard (SD). Lo screening da 500nM è stato eseguito una sola volta. La Tabella 3 mostra i risultati di questi saggi.

Tabella 3. Lo screening di efficacia di PCSK9 mediante assorbimento libero in epatociti di scimmia *Cynomolgous* primari.

ID DEL DOPPIO FILAMENTO	PCH 500 nM	PCH 100nM med	PCH 10nM med	PCH 100nM SD	PCH 10nM SD
AD-48399	1,08	1,03	0,98	0,09	0,02
AD-48399	0,97	0,95	1,10	0,03	0,09
AD-48399	0,89	0,98	1,02	0,06	0,06
AD-48399	1,04	1,00	1,01	0,02	0,08
AD-48399	0,92	1,03	0,96	0,02	0,09
AD-48399	1,13	1,03	0,96	0,05	0,01

AD-48400	0,48	0,63	0,90	0,04	0,00
AD-48400.4	0,65	0,78	0,89	0,14	0,13
AD-53649.1	0,96	0,96	1,14	0,02	0,07
AD-53650.1	0,97	0,92	1,15	0,01	0,06
AD-53651.1	1,02	0,98	1,15	0,13	0,10
AD-53652.1	0,83	0,89	1,14	0,20	0,05
AD-53653.1	0,85	0,95	1,26	0,04	0,07
AD-53654.1	0,84	0,93	1,19	0,02	0,13
AD-53656.1	0,92	0,92	1,07	0,05	0,03
AD-53657.1	0,92	0,89	1,02	0,05	0,03
AD-53658.1	0,89	0,83	0,97	0,04	0,14
AD-53659.1	0,79	0,82	1,05	0,06	0,13
AD-53660.1	0,89	0,86	0,98	0,07	0,07
AD-53661.1	0,92	1,03	1,07	0,02	0,04
AD-53663.1	0,88	0,90	1,08	0,03	0,02
AD-53664.1	0,95	0,86	1,00	0,09	0,13
AD-53665.1	0,92	0,91	1,05	0,01	0,13
AD-53666.1	0,73	0,80	0,95	0,08	0,02
AD-53667.1	0,95	0,96	1,12	0,06	0,03

AD-53668.1	1,03	0,89	1,17	0,03	0,12
AD-53669.1	1,12	0,90	1,05	0,01	0,15
AD-53670.1	0,85	0,88	1,00	0,06	0,06
AD-53671.1	0,87	0,90	0,93	0,02	0,04
AD-53672.1	0,87	0,86	0,95	0,04	0,16
AD-53674.1	0,69	0,75	0,92	0,08	0,02
AD-53675.1	0,99	0,92	1,17	0,11	0,06
AD-53676.1	0,90	0,87	1,10	0,03	0,08
AD-53677.1	1,22	0,86	1,12	0,10	0,04
AD-53678.1	1,01	0,98	1,03	0,03	0,12
AD-53679.1	0,96	0,85	1,02	0,04	0,11
AD-53680.1	1,21	0,94	0,99	0,03	0,01
AD-53681.1	1,02	0,94	1,01	0,01	0,11
AD-53682.1	0,98	0,90	1,01	0,06	0,11
AD-53683.1	0,95	0,90	1,01	0,02	0,08
AD-53684.1	1,14	1,01	1,01	0,09	0,07
AD-53685.1	0,96	0,92	1,03	0,00	0,07
AD-53687.1	1,31	0,91	1,02	0,02	0,11
AD-53688.1	0,90	0,95	0,96	0,03	0,03

AD-53689.1	0,97	0,95	1,05	0,04	0,07
AD-53690.1	0,82	0,97	0,99	0,13	0,08
AD-53691.1	0,99	1,01	0,97	0,01	0,12
AD-53692.1	1,11	0,91	1,00	0,04	0,03
AD-53693.1	1,02	0,96	1,02	0,04	0,10
AD-53694.1	1,12	0,98	0,97	0,07	0,06
AD-53695.1	0,97	1,04	0,94	0,11	0,08
AD-53696.1	0,85	0,91	1,23	0,10	0,01
AD-53697.1	0,89	0,91	1,06	0,03	0,00
AD-53698.1	0,90	0,86	1,15	0,06	0,01
AD-53699.1	0,84	0,85	1,07	0,00	0,03
AD-53700.1	0,93	1,02	1,21	0,02	0,15
AD-53701.1	1,01	0,96	1,12	0,00	0,17
AD-53702.1	0,95	0,94	1,06	0,05	0,15
AD-53703.1	0,82	0,85	1,04	0,07	0,13
AD-53704.1	0,92	0,97	0,94	0,04	0,02
AD-53705.1	0,96	0,98	1,00	0,11	0,15
AD-53706.1	0,90	0,97	1,03	0,01	0,20
AD-53707.1	0,86	0,98	1,11	0,14	0,24

AD-53708.1	1,10	0,94	1,05	0,02	0,15
AD-53709.1	0,79	0,84	1,08	0,01	0,18
AD-53710.1	1,03	0,91	1,06	0,01	0,09
AD-53711.1	0,90	0,90	0,99	0,00	0,28
AD-53712.1	0,97	0,92	0,97	0,00	0,12
AD-53713.1	0,98	0,93	1,07	0,01	0,16
AD-53714.1	1,09	0,86	0,99	0,03	0,09
AD-53715.1	1,04	0,83	0,94	0,06	0,06
AD-53716.1	0,82	0,85	1,02	0,05	0,14
AD-53717.1	0,98	0,94	0,98	0,11	0,12
AD-53718.1	0,89	1,04	1,01	0,18	0,01
AD-53719.1	0,98	1,05	1,05	0,06	0,17
AD-53720.1	1,02	0,88	1,08	0,01	0,15
AD-53721.1	0,88	0,95	1,03	0,07	0,11
AD-53722.1	0,98	0,95	1,01	0,06	0,12
AD-53723.1	0,89	0,89	1,02	0,10	0,06
AD-53724.1	0,98	0,93	1,00	0,13	0,01
AD-53725.1	1,04	1,05	1,09	0,19	0,11
AD-53726.1	0,87	0,88	0,88	0,00	0,02

AD-53727.1	0,82	0,92	1,02	0,05	0,13
AD-53728.1	0,86	0,93	1,06	0,03	0,08
AD-53729.1	0,86	0,81	1,02	0,12	0,03
AD-53730.1	1,01	0,95	1,02	0,07	0,01
AD-53731.1	0,99	0,98	1,00	0,08	0,07
AD-53732.1	0,93	0,86	1,01	0,12	0,11
AD-53733.1	1,06	1,02	1,08	0,05	0,06
AD-53734.1	0,95	0,93	1,04	0,12	0,05
AD-53735.1	1,00	0,93	1,01	0,02	0,06
AD-53736.1	0,90	1,09	1,16	0,05	0,01
AD-53737.1	0,94	0,93	1,00	0,02	0,09
AD-53738.1	0,93	0,79	0,93	0,03	0,01
AD-53739.1	1,11	0,90	0,90	0,05	0,00
AD-53740.1	0,86	0,92	0,97	0,08	0,01
AD-53741.1	0,96	0,84	0,92	0,00	0,07
AD-53742.1	1,03	0,93	1,03	0,04	0,06
AD-53743.1	0,92	0,98	1,05	0,08	0,14
AD-53744.1	0,95	1,02	1,03	0,08	0,12
AD-53745.1	0,81	0,99	1,11	0,10	0,18

AD-53746.1	0,65	0,83	1,04	0,07	0,16
AD-53747.1	0,82	0,88	1,02	0,05	0,13
AD-53748.1	0,46	0,59	0,72	0,06	0,07
AD-53749.1	0,93	0,90	1,04	0,12	0,16
AD-53750.1	0,90	1,02	0,97	0,02	0,10
AD-53751.1	0,92	0,87	1,02	0,19	0,16
AD-53752.1	0,73	0,88	0,99	0,06	0,18
AD-53753.1	0,87	0,97	1,06	0,07	0,19
AD-53754.1	0,43	0,58	0,72	0,10	0,05
AD-53755.1	1,01	0,99	1,03	0,03	0,02
AD-53757.1	0,98	0,91	1,07	0,05	0,13
AD-53758.1	0,63	0,73	0,92	0,05	0,00
AD-53759.1	0,91	0,92	0,99	0,02	0,08
AD-53760.1	0,51	0,67	0,80	0,03	0,12
AD-53761.1	0,89	1,07	1,10	0,11	0,18
AD-53762.1	1,06	1,00	0,96	0,12	0,10
AD-53763.1	0,95	1,10	1,00	0,07	0,09
AD-53764.1	0,99	0,94	0,99	0,05	0,16
AD-53765.1	0,92	0,87	0,86	0,09	0,11

AD-53766.1	0,75	0,78	0,86	0,09	0,14
AD-53767.1	1,01	1,02	0,97	0,05	0,18
AD-53768.1	0,89	1,07	0,97	0,09	0,15
AD-53769.1	0,89	1,11	0,95	0,05	0,11
AD-53770.1	0,76	1,01	0,98	0,01	0,12
AD-53771.1	0,70	0,74	0,84	0,06	0,12
AD-53772.1	0,72	0,83	0,85	0,04	0,11
AD-53773.1	0,96	1,00	0,98	0,05	0,07
AD-53774.1	0,75	0,92	1,01	0,06	0,14
AD-53776.1	0,78	0,94	0,97	0,11	0,08
AD-53777.1	0,67	0,68	0,74	0,11	0,01
AD-53778.1	0,74	0,73	0,92	0,13	0,14
AD-53779.1	1,00	0,98	0,95	0,14	0,04
AD-53780.1	0,90	0,92	0,98	0,12	0,05
AD-53781.1	0,84	0,95	1,00	0,17	0,06
AD-53782.1	0,87	0,92	0,90	0,11	0,02
AD-53783.1	0,71	0,79	0,78	0,14	0,03
AD-53784.1	0,68	0,82	0,86	0,10	0,10
AD-53785.1	1,10	0,96	0,96	0,09	0,07

AD-53786.1	0,98	0,89	0,95	0,20	0,14
AD-53787.1	1,23	0,93	1,00	0,11	0,21
AD-53788.1	0,95	0,90	0,94	0,17	0,08
AD-53789.1	0,55	0,60	0,78	0,09	0,08
AD-53790.1	0,70	0,91	1,04	0,08	0,16
AD-53791.1	0,47	0,67	0,92	0,12	0,09
AD-53792.1	0,52	0,75	0,89	0,06	0,04
AD-53793.1	0,88	1,03	1,07	0,20	0,09
AD-53794.1	0,85	1,00	1,09	0,17	0,22
AD-53795.1	0,58	0,71	1,00	0,10	0,12
AD-53796.1	0,62	0,78	0,96	0,07	0,12
AD-53797.1	0,72	0,78	0,93	0,12	0,10
AD-53798.1	0,50	0,55	0,76	0,08	0,03
AD-53799.1	0,98	0,92	1,10	0,11	0,21
AD-53800.1	0,59	0,65	0,87	0,15	0,14
AD-53801.1	0,81	0,84	1,05	0,14	0,18
AD-53802.1	0,68	0,79	1,03	0,13	0,13
AD-53803.1	0,51	0,53	0,77	0,09	0,05
AD-53804.1	0,94	0,86	1,05	0,15	0,15

AD-53805.1	0,95	0,93	1,03	0,12	0,19
AD-53806.1	0,38	0,45	0,78	0,05	0,12
AD-53807.1	0,85	0,95	1,15	0,09	0,24
AD-53808.1	0,81	0,85	0,93	0,08	0,11
AD-53809.1	0,50	0,62	0,77	0,00	0,12
AD-53810.1	0,84	0,82	0,98	0,16	0,22
AD-53811.1	0,94	0,95	1,00	0,10	0,11
AD-53812.1	0,61	0,76	0,97	0,14	0,22
AD-53813.1	0,67	0,76	0,94	0,01	0,15
AD-53814.1	0,58	0,67	0,84	0,11	0,19
AD-53815.1	0,49	0,50	0,72	0,09	0,17
AD-53816.1	0,82	0,91	0,93	0,08	0,10
AD-53817.1	0,92	0,94	1,07	0,13	0,36
AD-53818.1	0,83	0,99	0,99	0,07	0,41
AD-53819.1	0,61	0,75	0,88	0,24	0,16
AD-53820.1	0,71	0,81	0,92	0,17	0,04
AD-53821.1	0,56	0,54	0,68	0,13	0,05
AD-53822.1	1,24	0,88	1,05	0,12	0,17
AD-53823.1	1,03	0,86	0,99	0,11	0,18

AD-53824.1	0,76	0,73	0,93	0,16	0,11
AD-53825.1	0,57	0,63	0,82	0,18	0,04
AD-53826.1	0,54	0,51	0,78	0,08	0,07
AD-53827.1	0,99	0,91	1,05	0,12	0,08
AD-53828.1	0,69	0,77	0,87	0,09	0,16
AD-53829.1	0,72	0,91	0,95	0,11	0,16
AD-53830.1	0,48	0,73	0,76	0,11	0,01
AD-53831.1	0,97	0,92	1,00	0,22	0,25
AD-53832.1	0,68	0,63	0,81	0,15	0,02
AD-53833.1	0,92	0,90	0,84	0,20	0,03
AD-53834.1	1,15	0,93	0,86	0,16	0,02
AD-53835.1	0,88	0,79	0,81	0,18	0,03
PBS	0,90	1,02	0,99	0,04	0,15

I doppi filamenti di siRNA di PSCK9 modificati e coniugati sono stati anche valutati in termini di efficacia mediante saggio di trasfezione in tre linee cellulari umane. I siRNA di PCSK9 sono stati trasfettati in tre linee cellulari diverse, HeLa, Hep3B e HepG2 a due dosaggi, 10nM e 0,1nM. I risultati di questi saggi sono mostrati in Tabella 4 e i dati sono espressi come frazione del messaggio rimanente rispetto al controllo.

La Figura 1 mostra che vi è una generale riproducibilità nell'attività di silenziamento dei doppi filamenti di PCSK9 tra i saggi di assorbimento libero e i saggi di trasfezione.

I valori di IC_{50} per i doppi filamenti selezionati mediante assorbimento libero in cellule di *Cynomologous* e mediante trasfezione in cellule Hep3B sono mostrati in Tabella 5.

Tabella 4. Screening di efficacia di PCSK9 mediante trasfezione in linee cellulari umane.

ID DEL DOPPIO FILAMENTO	Hela, 10nM	Hela, 0,1nM	Hep3b, 10nM	Hep3b, 0,1nM	HepG2, 10nM	HepG2, 0,1nM
AD-48399	0,94	0,90	1,18	1,03	1,34	1,05
AD-48399	0,90	1,03	0,87	0,88	0,84	0,91
AD-48399	0,88	1,14	0,90	0,99	0,92	1,04
AD-48399	1,22	0,97	0,95	0,98	0,81	0,92
AD-48399	1,04	0,81	1,01	1,10	1,03	1,09
AD-48399	1,06	1,20	1,14	1,04	1,16	1,01
AD-48400	0,05	0,63	0,10	0,51	0,17	0,69
AD-48400.4	0,06	0,28	0,14	0,31	0,13	0,32
AD-53649.1	0,84	1,05	1,07	0,94	0,97	1,11
AD-53650.1	0,16	0,87	0,41	0,87	0,52	1,12

AD-53651.1	0,47	0,86	0,49	0,92	0,71	1,08
AD-53652.1	0,34	0,93	0,50	0,96	0,40	1,21
AD-53653.1	0,36	0,99	0,43	1,01	0,52	1,13
AD-53654.1	0,85	1,06	0,99	0,92	0,95	1,06
AD-53656.1	0,46	0,92	0,78	0,98	0,80	0,74
AD-53657.1	0,71	0,97	0,75	1,01	0,81	0,94
AD-53658.1	0,32	0,97	0,50	0,91	0,58	1,05
AD-53659.1	0,11	0,86	0,24	0,93	0,22	0,94
AD-53660.1	0,35	1,12	0,43	0,99	0,44	1,31
AD-53661.1	0,94	1,07	0,85	0,95	0,88	0,92
AD-53663.1	0,82	1,03	0,74	1,06	1,04	1,04
AD-53664.1	0,60	0,94	0,61	1,06	0,85	1,28
AD-53665.1	0,33	1,00	0,55	1,01	0,45	1,12
AD-53666.1	0,09	0,98	0,22	0,97	0,21	1,08
AD-53667.1	0,94	1,07	0,95	0,96	0,95	1,02
AD-53668.1	0,27	0,88	0,36	1,07	0,35	1,13
AD-53669.1	0,81	1,02	0,93	1,08	1,35	1,24
AD-53670.1	0,55	0,94	0,52	0,48	0,45	1,13
AD-53671.1	0,68	1,07	0,78	1,02	0,82	1,27

AD-53672.1	0,22	1,04	0,38	1,06	0,34	1,15
AD-53674.1	0,08	0,67	0,15	0,85	0,15	0,80
AD-53675.1	0,25	1,04	0,43	0,95	0,38	1,04
AD-53676.1	0,81	0,94	0,90	1,14	0,98	1,06
AD-53677.1	0,45	0,90	0,70	0,98	0,70	1,14
AD-53678.1	0,41	1,02	0,72	1,04	0,70	1,15
AD-53679.1	0,44	0,93	0,58	0,88	0,50	0,95
AD-53680.1	0,36	0,99	0,55	0,98	0,52	0,96
AD-53681.1	0,33	0,93	0,57	1,12	0,54	1,11
AD-53682.1	0,84	0,94	0,85	1,06	0,93	1,13
AD-53683.1	0,65	0,78	0,95	1,05	0,73	1,06
AD-53684.1	0,57	0,98	0,79	0,92	0,62	1,08
AD-53685.1	0,85	0,90	0,94	0,95	0,69	0,98
AD-53687.1	0,15	0,83	0,39	1,09	0,34	1,23
AD-53688.1	0,45	0,89	0,72	1,01	0,57	1,19
AD-53689.1	0,56	0,93	1,04	1,14	0,59	1,24
AD-53690.1	0,45	0,79	0,53	1,26	0,41	1,22
AD-53691.1	0,82	1,03	0,91	1,22	0,57	1,05
AD-53692.1	0,68	0,81	0,81	0,89	0,82	1,05

AD-53693.1	0,61	0,92	0,85	0,81	0,53	1,03
AD-53694.1	0,59	0,87	0,58	1,01	0,53	0,82
AD-53695.1	0,91	0,78	1,02	1,23	1,14	1,11
AD-53696.1	0,57	0,98	0,82	1,01	0,68	1,05
AD-53697.1	0,31	1,04	0,40	0,95	0,24	0,90
AD-53698.1	0,17	0,97	0,31	0,92	0,32	0,84
AD-53699.1	0,29	1,00	0,47	0,90	0,47	1,23
AD-53700.1	0,81	1,07	0,94	0,99	0,97	1,08
AD-53701.1	0,89	1,07	0,96	0,84	0,65	0,93
AD-53702.1	0,45	1,03	0,84	1,08	0,72	0,99
AD-53703.1	0,18	0,79	0,28	0,97	0,29	0,90
AD-53704.1	0,77	0,80	0,88	1,06	0,91	0,95
AD-53705.1	0,63	0,89	0,81	1,06	0,76	0,97
AD-53706.1	0,39	0,82	0,41	1,00	0,48	0,88
AD-53707.1	0,42	0,97	0,60	0,83	0,54	0,80
AD-53708.1	0,49	0,95	0,82	0,96	1,07	1,09
AD-53709.1	0,19	0,90	0,43	0,85	0,38	1,05
AD-53710.1	0,66	1,00	0,82	0,85	0,69	1,08
AD-53711.1	0,40	0,90	0,45	0,95	0,23	1,03

AD-53712.1	0,47	0,99	0,51	0,94	0,62	0,97
AD-53713.1	0,52	1,05	0,69	0,83	0,79	0,94
AD-53714.1	0,43	1,01	0,71	1,11	0,75	1,12
AD-53715.1	0,23	0,99	0,58	1,24	0,58	1,09
AD-53716.1	0,39	1,00	0,52	0,98	0,51	0,80
AD-53717.1	0,20	0,84	0,33	1,02	0,41	1,09
AD-53718.1	0,35	1,08	0,33	1,02	0,45	0,97
AD-53719.1	0,58	0,96	0,74	0,84	0,79	1,01
AD-53720.1	0,31	1,00	0,55	1,09	0,48	1,24
AD-53721.1	0,26	1,02	0,62	0,92	0,49	0,94
AD-53722.1	0,50	0,99	0,86	0,99	0,87	1,26
AD-53723.1	0,28	0,86	0,37	0,92	0,54	1,11
AD-53724.1	0,18	1,11	0,20	0,98	0,36	1,05
AD-53725.1	0,47	1,00	0,63	0,95	0,60	1,04
AD-53726.1	0,19	1,01	0,42	0,96	0,41	1,21
AD-53727.1	0,55	0,82	0,77	1,08	0,68	1,35
AD-53728.1	0,44	0,92	0,65	1,11	0,68	1,44
AD-53729.1	0,11	0,92	0,25	0,94	0,11	1,01
AD-53730.1	0,31	0,91	0,51	1,05	0,59	1,34

AD-53731.1	0,26	0,63	0,42	0,95	0,44	1,07
AD-53732.1	0,17	0,87	0,29	0,99	0,36	0,98
AD-53733.1	1,06	0,72	1,21	1,14	1,07	1,28
AD-53734.1	0,79	0,92	0,93	0,98	0,90	1,33
AD-53735.1	0,54	0,87	0,83	1,12	0,66	1,24
AD-53736.1	0,40	0,69	0,76	1,09	0,76	1,11
AD-53737.1	0,29	0,82	0,41	1,04	0,39	0,96
AD-53738.1	0,19	0,70	0,24	1,09	0,28	1,10
AD-53739.1	0,91	0,94	0,72	1,07	0,78	1,09
AD-53740.1	0,17	1,06	0,42	1,07	0,32	1,05
AD-53741.1	0,17	0,91	0,32	0,99	0,41	1,05
AD-53742.1	0,55	1,07	0,69	0,97	0,72	1,08
AD-53743.1	0,71	0,99	0,75	0,76	0,58	1,08
AD-53744.1	0,13	0,86	0,50	0,69	0,36	0,87
AD-53745.1	0,46	0,91	0,78	0,72	0,87	0,94
AD-53746.1	0,13	0,82	0,23	0,50	0,28	0,90
AD-53747.1	0,29	1,08	0,54	0,77	0,50	1,07
AD-53748.1	0,04	0,22	0,12	0,21	0,20	0,32
AD-53749.1	0,56	0,76	0,48	0,81	0,53	0,85

AD-53750.1	0,61	0,75	0,69	0,81	0,81	1,07
AD-53751.1	0,25	0,69	0,37	0,72	0,26	0,77
AD-53752.1	0,11	0,43	0,13	0,40	0,16	0,61
AD-53753.1	0,70	0,76	0,75	0,92	0,63	1,09
AD-53754.1	0,06	0,31	0,10	0,34	0,12	0,40
AD-53755.1	0,46	0,91	0,66	0,84	0,56	0,79
AD-53757.1	0,61	0,90	0,50	0,89	0,44	0,91
AD-53758.1	0,11	0,31	0,11	0,29	0,11	0,60
AD-53759.1	0,61	0,87	0,57	0,84	0,56	0,98
AD-53760.1	0,05	0,36	0,14	0,42	0,12	0,53
AD-53761.1	0,95	0,99	0,76	0,72	0,55	0,61
AD-53762.1	0,58	1,18	0,74	0,88	0,69	0,88
AD-53763.1	0,16	0,86	0,19	0,64	0,21	0,75
AD-53764.1	0,70	0,91	0,54	0,85	0,59	0,94
AD-53765.1	0,16	0,63	0,38	0,64	0,30	0,87
AD-53766.1	0,09	0,72	0,16	0,67	0,18	0,63
AD-53767.1	0,30	1,14	0,69	0,83	0,71	0,83
AD-53768.1	0,50	0,98	0,75	0,98	0,52	1,06
AD-53769.1	0,36	1,07	0,26	0,62	0,39	0,83

AD-53770.1	0,27	1,08	0,45	1,00	0,44	1,25
AD-53771.1	0,18	0,62	0,19	0,44	0,21	0,65
AD-53772.1	0,12	0,75	0,30	0,66	0,18	0,85
AD-53773.1	0,39	0,98	0,60	0,84	0,19	1,00
AD-53774.1	0,07	0,54	0,25	0,40	0,20	0,71
AD-53776.1	0,33	0,97	0,45	0,94	0,34	0,95
AD-53777.1	0,06	0,39	0,18	0,30	0,11	0,41
AD-53778.1	0,09	0,72	0,24	0,69	0,23	0,78
AD-53779.1	0,47	0,66	0,68	0,67	0,57	0,81
AD-53780.1	0,29	0,93	0,61	0,71	0,42	0,92
AD-53781.1	0,41	0,99	0,38	0,87	0,28	1,09
AD-53782.1	0,56	0,47	0,56	0,89	0,41	1,16
AD-53783.1	0,16	0,68	0,32	0,46	0,34	0,61
AD-53784.1	0,15	0,71	0,27	0,72	0,25	0,80
AD-53785.1	0,17	0,90	0,57	0,71	0,29	0,64
AD-53786.1	0,11	0,78	0,28	0,48	0,24	0,74
AD-53787.1	0,34	0,72	0,56	1,04	0,46	0,81
AD-53788.1	0,36	0,83	0,46	0,95	0,32	0,65
AD-53789.1	0,09	0,43	0,18	0,42	0,12	0,47

AD-53790.1	0,10	0,74	0,30	0,65	0,31	0,81
AD-53791.1	0,07	0,51	0,20	0,30	0,16	0,58
AD-53792.1	0,05	0,40	0,11	0,30	0,17	0,64
AD-53793.1	0,23	1,19	0,42	0,84	0,45	1,12
AD-53794.1	0,43	1,15	0,65	0,67	0,42	0,95
AD-53795.1	0,08	0,37	0,15	0,34	0,12	0,48
AD-53796.1	0,07	0,33	0,19	0,49	0,15	0,58
AD-53797.1	0,10	0,43	0,16	0,39	0,20	0,62
AD-53798.1	0,04	0,31	0,09	0,29	0,16	0,60
AD-53799.1	0,22	0,71	0,30	0,85	0,27	0,85
AD-53800.1	0,09	0,34	0,16	0,35	0,14	0,51
AD-53801.1	0,09	0,28	0,25	0,55	0,20	0,54
AD-53802.1	0,10	0,31	0,20	0,40	0,15	0,72
AD-53803.1	0,07	0,27	0,08	0,21	0,14	0,29
AD-53804.1	0,18	0,57	0,29	0,47	0,27	0,79
AD-53805.1	0,69	0,85	0,68	0,85	0,48	1,01
AD-53806.1	0,07	0,38	0,18	0,43	0,13	0,50
AD-53807.1	0,29	0,61	0,26	0,71	0,28	0,68
AD-53808.1	0,15	0,68	0,26	0,50	0,28	0,72

AD-53809.1	0,04	0,23	0,17	0,22	0,12	0,31
AD-53810.1	0,31	0,88	0,30	0,55	0,36	0,85
AD-53811.1	0,28	0,77	0,33	0,57	0,39	0,87
AD-53812.1	0,12	0,69	0,16	0,62	0,22	0,79
AD-53813.1	0,11	0,33	0,18	0,26	0,17	0,40
AD-53814.1	0,12	0,59	0,57	0,60	0,29	0,57
AD-53815.1	0,03	0,27	0,11	0,18	0,18	0,33
AD-53816.1	0,16	0,89	0,24	0,62	0,32	0,75
AD-53817.1	0,26	0,98	0,44	0,69	0,44	1,18
AD-53818.1	0,12	0,71	0,21	0,55	0,21	0,70
AD-53819.1	0,09	0,52	0,12	0,45	0,12	0,46
AD-53820.1	0,20	0,96	0,27	0,67	0,34	0,74
AD-53821.1	0,04	0,29	0,10	0,23	0,13	0,29
AD-53822.1	0,54	1,05	0,60	0,91	0,48	0,96
AD-53823.1	0,21	0,76	0,41	0,59	0,33	0,85
AD-53824.1	0,16	0,78	0,40	0,51	0,36	0,70
AD-53825.1	0,05	0,40	0,12	0,31	0,24	0,73
AD-53826.1	0,04	0,34	0,10	0,21	0,20	0,34
AD-53827.1	0,40	1,11	0,40	0,84	0,31	1,15

AD-53828.1	0,17	0,51	0,23	0,55	0,17	1,14
AD-53829.1	0,06	0,71	0,21	0,58	0,24	1,21
AD-53830.1	0,07	0,27	0,06	0,30	0,15	0,43
AD-53831.1	0,09	0,56	0,21	0,39	0,16	0,95
AD-53832.1	0,08	0,52	0,26	0,31	0,11	0,76
AD-53833.1	1,04	1,05	0,74	1,24	0,60	1,58
AD-53834.1	0,70	1,14	0,71	0,85	0,38	1,47
AD-53835.1	0,11	0,43	0,33	0,35	0,09	0,53
PBS	0,67	1,13	0,90	0,90	0,99	0,99

Tabella 5. Valori di IC_{50} di PCSK9 per i doppi filamenti selezionati mediante assorbimento libero in cellule di scimmia *Cynomologous* e mediante trasfezione in cellule nella linea cellulare umana Hep3B.

	Trasfezione	Assorbimento libero
Doppio filamento	IC50, nM	IC50, nM
AD-53806.1	0,07	18,00
AD-53748.1	0,06	16,88
AD-53815.1	0,05	39,21
AD-53809.1	0,05	571,00
AD-53821.1	0,05	55,41

AD-53830.1	0,08	ND
AD-53754.1	0,25	67,42
AD-53800.1	0,30	ND
AD-53798.1	0,04	ND
AD-53789.1	0,37	ND
AD-48400.4	0,23	ND

AD-48400 è stato anche saggiato per l'efficacia *in vivo* in topi femmina recanti un transgene di PCKS9 umano inserito in modo casuale nel genoma senza distruzione del gene PCSK9 endogeno. In breve, ai topi è stata iniettata per via sottocutanea una dose singola da 20 mg/kg nel Giorno 0, una dose singola da 100 mg/kg nel Giorno 0, e cinque dosi da 20 mg/kg nei Giorni 0, 1, 2, 3, 4, e 5. Il siero è stato raccolto nei Giorni -6, -3, 0, 1, 2, 3, 4, e 7 e la quantità di proteina PCSK9 è stata determinata mediante saggio ELISA. I risultati di queste analisi sono illustrati in Figura 2 e mostrano che vi è un effetto dose-risposta con AD-48400 coniugato a GaINAc in tutte e tre le dosi testate.

I sei doppi filamenti più efficaci identificati mediante gli screening *in vitro* descritti sopra, sono stati valutati per l'efficacia *in vivo* e la durata di risposta. Ai topi transgenici PCSK9 nei Giorni 0, 1, 2, 3, e 4, sono stati iniettati 5 mg/kg o 25 mg/kg di AD-48400, AD-53830, AD-53806, AD-53815, AD-53748, o AD-53798. I livelli di proteina PCSK9 nel siero sono stati determinati mediante ELISA nei giorni -3, 0, 1, 2, 3,

4, 8, 11. 15. 18, 22, 26, 31, e 36. I risultati sono illustrati nelle Figure 3A e 3B.

Esempio 3. Ottimizzazione dei composti guida.

In base ai saggi di efficacia descritti nell'Esempio 2 sopra, i siRNA di PCSK9 che si basano sulle sequenze originarie di AD-53815 e AD-53806 con una varietà di modificazioni chimiche sono stati valutati in termini di efficacia nei saggi di assorbimento libero in epatociti di scimmia *Cynomolgous* primari (PCH) a 200nM, 20nM, 2nM, e 0,2nM. Per tutte le dosi diverse dalla dose 0,2nM, i saggi sono stati eseguiti due volte e i dati sono stati espressi come il messaggio di frazione media rimanente rispetto al controllo. La dose da 0,2nM è stata saggiata una sola volta. I risultati di questi saggi sono mostrati in Tabella 6.

Tabella 6. Screening di efficacia per l'ottimizzazione dei composti guida di AD-53815 e AD-53806 mediante assorbimento libero in epatociti di scimmia *Cynomolgous*.

Doppio filamento originario	ID del doppio filamento	200nM med	20nM med	2nM med	0.2nM -384	200nM SD	20nM SD	2nM SD
AD-53815	AD-53815.5	0,45	0,48	0,74	0,95	0,05	0,00	0,05
AD-53815	AD-53815.4	0,43	0,54	0,84	0,83	0,00	0,04	0,10
AD-53815	AD-56633.1	0,33	0,52	0,82	0,88	0,04	0,01	0,10
AD-53815	AD-56617.1	0,40	0,65	0,91	1,06	0,03	0,02	0,03

AD-53815	AD-56623.1	0,52	0,61	0,87	1,05	0,03	0,04	0,21
AD-53815	AD-56629.1	0,50	0,62	0,87	1,05	0,04	0,13	0,17
AD-53815	AD-56635.1	0,45	0,71	0,92	1,03	0,03	0,02	0,03
AD-53815	AD-56641.1	0,47	0,73	0,84	1,04	0,04	0,00	0,17
AD-53815	AD-56625.1	0,49	0,55	0,82	1,12	0,01	0,16	0,16
AD-53815	AD-56631.1	0,48	0,57	0,82	1,05	0,04	0,11	0,06
AD-53815	AD-56637.1	0,48	0,58	0,76	1,01	0,01	0,14	0,13
AD-53815	AD-56643.1	0,59	0,77	0,93	1,04	0,05	0,01	0,04
AD-53815	AD-56649.1	0,76	0,87	0,95	1,06	0,02	0,07	0,14
AD-53815	AD-56655.1	0,73	0,86	0,85	0,96	0,01	0,04	0,11
AD-53815	AD-56615.1	0,58	0,70	0,92	0,98	0,00	0,02	0,03
AD-53815	AD-56621.1	0,71	0,76	0,93	0,95	0,18	0,07	0,07
AD-53815	AD-56627.1	0,58	0,72	0,93	0,94	0,01	0,08	0,02
AD-53815	AD-56639.1	0,52	0,57	0,72	0,94	0,16	0,00	0,04
AD-53815	AD-56645.1	0,32	0,49	0,74	0,88	0,03	0,03	0,14
AD-53815	AD-56651.1	0,71	0,94	0,88	0,88	0,08	0,29	0,12
AD-53815	AD-56610.1	0,31	0,57	0,82	0,93	0,02	0,01	0,04
AD-53815	AD-56616.1	0,47	0,68	0,70	1,01	0,06	0,08	0,34
AD-53815	AD-56622.1	0,47	0,66	0,88	0,95	0,06	0,10	0,10

AD-53815	AD-56628.1	1,02	1,15	1,04	0,99	0,00	0,12	0,02
AD-53815	AD-56634.1	0,75	0,90	0,97	1,03	0,11	0,04	0,07
AD-53815	AD-56640.1	0,58	0,76	0,81	1,01	0,10	0,05	0,12
AD-53815	AD-56646.1	0,77	0,94	0,82	0,99	0,09	0,12	0,14
AD-53815	AD-56652.1	0,61	0,74	0,78	0,89	0,00	0,00	0,03
AD-53815	AD-56611.1	0,93	1,02	1,16	0,89	0,05	0,15	0,05
AD-53815	AD-56647.1	0,38	0,58	0,79	0,94	0,05	0,08	0,00
AD-53815	AD-56653.1	0,47	0,46	0,63	0,84	0,12	0,04	0,04
AD-53815	AD-56612.1	0,41	0,61	0,88	0,85	0,03	0,09	0,09
AD-53815	AD-56618.1	0,64	0,60	1,03	1,08	0,21	0,09	0,01
AD-53815	AD-56624.1	0,46	0,61	0,85	1,05	0,04	0,17	0,15
AD-53815	AD-56630.1	0,49	0,69	0,87	1,01	0,01	0,00	0,15
AD-53815	AD-56636.1	0,49	0,57	0,82	1,13	0,01	0,05	0,03
AD-53815	AD-56642.1	0,43	0,55	0,82	1,09	0,00	0,08	0,03
AD-53815	AD-56648.1	0,48	0,66	0,80	0,96	0,00	0,04	0,08
AD-53815	AD-56654.1	0,43	0,53	0,72	0,84	0,01	0,00	0,07
AD-53815	AD-56613.1	0,54	0,61	0,81	0,91	0,16	0,08	0,19
AD-53815	AD-56619.1	0,55	0,67	1,02	1,06	0,04	0,07	0,07
AD-53815	AD-56614.1	0,42	0,56	0,86	0,90	0,05	0,04	0,10

AD-53815	AD-56620.1	0,41	0,52	0,85	0,84	0,01	0,12	0,08
AD-53815	AD-56626.1	0,59	0,68	0,90	1,12	0,01	0,03	0,10
AD-53815	AD-56632.1	0,60	0,73	0,91	1,05	0,04	0,09	0,10
AD-53815	AD-56638.1	0,68	0,89	0,94	1,19	0,03	0,03	0,18
AD-53815	AD-56644.1	0,84	0,89	1,09	1,09	0,08	0,08	0,06
AD-53815	AD-56650.1	0,86	0,95	1,05	1,05	0,10	0,01	0,10
AD-53815	AD-56656.1	0,53	0,64	0,92	0,88	0,09	0,04	0,14
AD-53815	AD-56662.1	0,55	0,61	0,96	1,03	0,02	0,09	0,01
AD-53815	AD-56668.1	0,76	0,79	0,99	1,10	0,07	0,11	0,06
AD-53815	AD-56673.1	0,81	0,87	1,12	1,09	0,01	0,15	0,13
AD-53815	AD-56678.1	0,84	0,76	1,12	1,05	0,04	0,24	0,05
AD-53815	AD-56683.1	0,88	0,93	1,08	1,06	0,05	0,10	0,06
AD-53815	AD-56688.1	0,80	0,86	0,93	0,99	0,10	0,11	0,19
AD-53815	AD-56657.1	0,45	0,63	0,84	0,88	0,20	0,04	0,09
AD-53815	AD-56663.1	0,35	0,49	0,77	1,03	0,00	0,07	0,04
AD-53815	AD-56669.1	0,53	0,68	0,99	1,11	0,00	0,18	0,03
AD-53815	AD-56674.1	0,44	0,64	0,84	1,03	0,06	0,01	0,17
AD-53815	AD-56679.1	0,52	0,67	0,77	1,01	0,01	0,06	0,14
AD-53815	AD-56684.1	0,43	0,59	0,84	1,08	0,01	0,03	0,04

AD-53815	AD-56689.1	0,55	0,57	0,73	0,95	0,09	0,01	0,11
AD-53815	AD-56693.1	0,45	0,48	0,65	0,84	0,04	0,02	0,11
AD-53815	AD-56658.1	0,46	0,55	0,85	0,84	0,21	0,09	0,07
AD-53815	AD-56664.1	0,35	0,60	0,80	0,91	0,13	0,03	0,14
AD-53815	AD-56670.1	0,62	0,61	0,90	1,11	0,17	0,06	0,00
AD-53815	AD-56680.1	0,74	0,90	1,00	0,91	0,05	0,01	0,05
AD-53815	AD-56685.1	0,64	0,64	0,77	1,07	0,15	0,01	0,15
AD-53815	AD-56690.1	0,39	0,61	0,75	0,97	0,13	0,03	0,08
AD-53815	AD-56694.1	0,41	0,53	0,67	0,94	0,01	0,00	0,04
AD-53815	AD-56659.1	0,57	0,58	0,84	0,95	0,25	0,09	0,05
AD-53815	AD-56665.1	0,38	0,51	0,78	1,01	0,05	0,07	0,17
AD-53815	AD-56671.1	0,32	0,45	0,78	0,94	0,03	0,05	0,01
AD-53815	AD-56676.1	0,31	0,55	0,81	1,02	0,03	0,13	0,02
AD-53815	AD-56681.1	0,54	0,75	0,88	1,02	0,02	0,07	0,11
AD-53815	AD-56686.1	0,50	0,74	0,86	1,03	0,01	0,10	0,10
AD-53815	AD-56691.1	0,44	0,56	0,79	1,03	0,01	0,00	0,05
AD-53815	AD-56695.1	0,37	0,70	0,67	0,89	0,01	0,29	0,11
AD-53815	AD-56660.1	0,36	0,73	0,83	0,93	0,02	0,22	0,10
AD-53815	AD-56666.1	0,39	0,47	0,74	0,94	0,02	0,05	0,13

AD-53815	AD-56672.1	0,63	0,55	0,87	1,03	0,25	0,10	0,04
AD-53815	AD-56677.1	0,54	0,70	0,85	0,99	0,24	0,11	0,00
AD-53815	AD-56682.1	0,48	0,57	0,90	0,96	0,11	0,09	0,05
AD-53815	AD-56687.1	0,81	0,94	1,06	1,08	0,07	0,02	0,05
AD-53815	AD-56692.1	0,45	0,64	0,73	0,95	0,03	0,13	0,05
AD-53815	AD-56696.1	0,40	0,48	0,66	0,95	0,01	0,04	0,06
AD-53815	AD-56661.1	0,52	0,54	0,75	0,98	0,22	0,06	0,04
AD-53815	AD-56667.1	0,40	0,68	0,87	1,03	0,03	0,03	0,11
AD-53806	AD-53806.11	0,28	0,44	0,74	0,98	0,05	0,01	0,13
AD-53806	AD-53806.13	0,31	0,36	0,65	0,92	0,01	0,08	0,06
AD-53806	AD-53806.12	0,53	0,56	0,70	1,04	0,00	0,01	0,15
AD-53806	AD-53806.5	0,34	0,54	0,85	0,87	0,01	0,00	0,10
AD-53806	AD-53806.6	0,41	0,51	0,77	0,91	0,05	0,04	0,08
AD-53806	AD-53806.7	0,39	0,58	0,75	0,97	0,02	0,16	0,14
AD-53806	AD-53806.8	0,35	0,49	0,69	0,91	0,06	0,03	0,09
AD-53806	AD-53806.9	0,36	0,55	0,77	1,01	0,04	0,07	0,13
AD-53806	AD-53806.10	0,29	0,44	0,73	0,93	0,04	0,10	0,14
AD-53806	AD-56979.1	0,43	0,50	0,78	0,96	0,01	0,03	0,11
AD-53806	AD-56979.2	0,32	0,47	0,65	1,02	0,02	0,11	0,05

AD-53806	AD-56975.3	0,27	0,57	0,72	0,83	0,01	0,16	0,08
AD-53806	AD-56975.4	0,55	0,67	0,81	0,92	0,11	0,10	0,04
AD-53806	AD-56975.5	0,34	0,54	0,71	0,94	0,04	0,22	0,10
AD-53806	AD-56975.1	0,38	0,53	0,74	0,93	0,13	0,14	0,02
AD-53806	AD-56975.2	0,50	0,62	0,82	0,98	0,09	0,16	0,11
AD-53806	AD-56983.1	0,49	0,72	0,89	1,11	0,10	0,09	0,21
AD-53806	AD-56983.2	0,74	0,89	1,14	1,16	0,10	0,06	0,02
AD-53806	AD-56983.3	0,91	1,05	1,02	1,04	0,09	0,10	0,08
AD-53806	AD-56983.4	0,40	0,57	0,83	1,05	0,03	0,02	0,08
AD-53806	AD-56983.5	0,33	0,51	0,83	0,90	0,03	0,04	0,03
AD-53806	AD-56977.3	0,44	0,49	0,62	0,95	0,17	0,16	0,06
AD-53806	AD-56977.1	0,27	0,58	0,81	0,88	0,06	0,07	0,08
AD-53806	AD-56977.2	0,41	0,60	0,81	0,90	0,01	0,07	0,12
AD-53806	AD-56976.1	0,40	0,64	0,85	0,90	0,14	0,21	0,01
AD-53806	AD-56976.2	0,37	0,47	0,70	1,01	0,09	0,10	0,13
AD-53806	AD-56980.1	0,47	0,54	0,83	0,97	0,12	0,02	0,14
AD-53806	AD-56980.2	0,44	0,55	0,81	1,08	0,15	0,11	0,08
AD-53806	AD-56984.1	0,41	0,63	0,81	1,08	0,04	0,07	0,14
AD-53806	AD-56984.2	0,32	0,58	0,86	1,04	0,02	0,17	0,07

AD-53806	AD-56987.1	0,37	0,63	0,82	1,11	0,08	0,08	0,05
AD-53806	AD-56987.2	0,33	0,59	0,79	1,02	0,05	0,05	0,13
AD-53806	AD-56991.1	0,36	0,57	0,73	1,08	0,01	0,07	0,18
AD-53806	AD-56993.1	0,41	0,54	0,75	0,99	0,12	0,09	0,06
AD-53806	AD-56995.1	0,35	0,45	0,67	1,00	0,07	0,02	0,12
AD-53806	AD-56978.1	0,35	0,67	0,88	0,91	0,04	0,22	0,05
AD-53806	AD-56978.2	0,47	0,55	0,78	1,12	0,03	0,01	0,07
AD-53806	AD-56981.1	0,45	0,65	0,86	1,08	0,01	0,16	0,15
AD-53806	AD-56985.1	0,53	0,61	1,08	1,14	0,02	0,09	0,07
AD-53806	AD-56988.1	0,62	0,81	0,91	1,13	0,01	0,05	0,20
AD-53806	AD-56988.2	0,76	0,94	0,85	1,14	0,17	0,10	0,11
AD-53806	AD-56988.3	0,55	0,79	0,86	1,19	0,04	0,05	0,16
AD-53806	AD-56982.1	0,40	0,65	0,84	1,07	0,04	0,10	0,09
AD-53806	AD-56982.2	0,38	0,50	0,70	1,01	0,03	0,03	0,08
AD-53806	AD-56986.1	0,45	0,57	0,80	1,12	0,02	0,11	0,15
AD-53806	AD-56986.2	0,49	0,59	0,79	1,04	0,01	0,05	0,17
AD-53806	AD-56989.1	0,69	0,84	0,95	1,12	0,08	0,06	0,12
AD-53806	AD-56990.1	0,49	0,56	0,79	1,08	0,03	0,02	0,13
AD-53806	AD-56992.1	0,61	0,70	0,90	1,14	0,01	0,04	0,14

AD-53806	AD-56992.2	0,48	0,63	0,87	0,99	0,05	0,10	0,07
AD-53806	AD-56994.1	0,88	0,89	0,97	1,11	0,02	0,06	0,13
AD-53806	AD-56994.2	0,34	0,42	0,73	0,98	0,01	0,05	0,05
AD-53806	AD-56996.1	0,50	0,59	0,77	0,95	0,07	0,12	0,10
AD-53806	AD-57001.1	0,44	0,54	0,77	1,08	0,01	0,05	0,12
AD-53806	AD-57007.1	0,62	0,68	0,91	1,11	0,04	0,02	0,19
AD-53806	AD-57013.1	0,65	0,78	0,94	1,17	0,05	0,04	0,22
AD-53806	AD-57019.1	0,57	0,74	0,87	1,14	0,01	0,09	0,13
AD-53806	AD-57022.1	0,46	0,48	0,72	0,98	0,14	0,01	0,17
AD-53806	AD-57025.1	0,37	0,47	0,68	0,92	0,04	0,11	0,06
AD-53806	AD-56997.1	0,41	0,56	0,77	0,88	0,00	0,10	0,09
AD-53806	AD-57002.1	0,46	0,58	0,81	1,04	0,03	0,03	0,08
AD-53806	AD-57008.1	0,68	0,75	0,91	1,13	0,02	0,03	0,15
AD-53806	AD-57014.1	0,80	0,82	0,99	1,17	0,02	0,01	0,12
AD-53806	AD-57020.1	0,51	0,53	0,81	1,07	0,17	0,03	0,07
AD-53806	AD-57020.2	0,37	0,46	0,68	1,02	0,04	0,07	0,13
AD-53806	AD-57026.1	0,34	0,51	0,68	0,97	0,01	0,08	0,06
AD-53806	AD-57003.1	0,76	0,90	0,94	1,11	0,02	0,16	0,11
AD-53806	AD-57009.1	0,81	0,88	0,93	0,98	0,01	0,03	0,10

AD-53806	AD-57015.1	0,72	0,92	0,90	1,04	0,01	0,05	0,15
AD-53806	AD-57023.1	0,41	0,50	0,75	1,00	0,08	0,07	0,06
AD-53806	AD-57027.1	0,38	0,46	0,68	0,93	0,11	0,00	0,07
AD-53806	AD-56998.1	0,45	0,57	0,94	0,98	0,01	0,06	0,11
AD-53806	AD-57004.1	0,39	0,61	0,80	1,13	0,03	0,04	0,13
AD-53806	AD-57010.1	0,43	0,64	0,81	1,00	0,01	0,07	0,15
AD-53806	AD-57016.1	0,44	0,71	0,80	0,97	0,01	0,25	0,05
AD-53806	AD-56999.2	0,49	0,60	0,69	1,04	0,04	0,02	0,16
AD-53806	AD-56999.1	0,39	0,55	0,68	0,96	0,01	0,09	0,10
AD-53806	AD-57021.1	0,40	0,58	0,71	1,02	0,03	0,03	0,11
AD-53806	AD-57024.1	0,41	0,49	0,68	1,02	0,14	0,00	0,10
AD-53806	AD-57005.1	0,45	0,56	0,87	1,06	0,03	0,03	0,20
AD-53806	AD-57011.1	0,53	0,63	0,92	1,02	0,02	0,07	0,10
AD-53806	AD-57017.1	0,48	0,60	0,81	1,07	0,00	0,01	0,12
AD-53806	AD-57000.2	0,50	0,60	0,74	0,93	0,04	0,01	0,02
AD-53806	AD-57000.3	0,54	0,49	0,72	0,97	0,22	0,08	0,00
AD-53806	AD-57000.1	0,70	0,76	0,80	0,95	0,02	0,05	0,04
AD-53806	AD-57006.2	0,48	0,75	0,76	0,94	0,00	0,31	0,12
AD-53806	AD-57006.3	0,45	0,57	0,71	0,98	0,08	0,09	0,12

AD-53806	AD-57006.1	0,64	0,76	0,84	0,97	0,00	0,11	0,10
AD-53806	AD-57012.1	0,53	0,83	0,79	0,93	0,04	0,42	0,02
AD-53806	AD-57018.1	0,67	0,73	0,72	0,93	0,07	0,04	0,03

siRNAs with a variety of chemical modifications based on the parent sequences of AD-53815 and AD-53806 were also screened for *in vitro* efficacy by transfection in Hep3B cells at 10nM and 0.1nM. I risultati di questo screening del rapporto di struttura-attività sono mostrati in Tabella 7, e sono espressi come il messaggio di frazione media rimanente rispetto al controllo +/- SD.

Tabella 7. Screening di efficacia per l'ottimizzazione dei composti guida di AD-53815 e AD-53806 mediante trasfezione in cellule umane.

Doppio filamento originario	ID del doppio filamento	Trans 10nM med	Trans 10nM SD	Trans 0,1nM med	Trans 0.1nM SD
AD-53815	AD-53815.5	0,14	0,05	0,24	ND
AD-53815	AD-53815.4	0,18	0,07	0,38	ND
AD-53815	AD-56633.1	0,18	0,10	0,24	ND
AD-53815	AD-56617.1	0,13	0,06	0,25	ND
AD-53815	AD-56623.1	0,14	0,05	0,24	ND
AD-53815	AD-56629.1	0,14	0,02	0,17	ND

AD-53815	AD-56635.1	0,12	0,02	0,22	ND
AD-53815	AD-56641.1	0,15	0,01	0,16	ND
AD-53815	AD-56625.1	0,12	0,03	0,29	ND
AD-53815	AD-56631.1	0,13	0,01	0,20	ND
AD-53815	AD-56637.1	0,22	0,14	0,16	ND
AD-53815	AD-56643.1	0,18	0,08	0,16	ND
AD-53815	AD-56649.1	0,16	0,00	0,19	ND
AD-53815	AD-56655.1	0,24	0,11	0,24	ND
AD-53815	AD-56615.1	0,15	0,00	0,32	ND
AD-53815	AD-56621.1	0,20	0,07	0,41	ND
AD-53815	AD-56627.1	0,17	0,04	0,31	ND
AD-53815	AD-56639.1	0,19	0,08	0,24	ND
AD-53815	AD-56645.1	0,19	0,09	0,27	ND
AD-53815	AD-56651.1	0,29	0,09	0,68	ND
AD-53815	AD-56610.1	0,21	0,11	0,23	ND
AD-53815	AD-56616.1	0,16	0,04	0,29	ND
AD-53815	AD-56622.1	0,18	0,07	0,36	ND
AD-53815	AD-56628.1	0,28	0,07	0,60	ND
AD-53815	AD-56634.1	0,16	0,04	0,29	ND

AD-53815	AD-56640.1	0,21	0,09	0,26	ND
AD-53815	AD-56646.1	0,27	0,21	0,37	ND
AD-53815	AD-56652.1	0,26	0,08	0,29	ND
AD-53815	AD-56611.1	0,35	0,11	0,96	ND
AD-53815	AD-56647.1	0,17	0,09	0,13	ND
AD-53815	AD-56653.1	0,17	0,09	0,28	ND
AD-53815	AD-56612.1	0,17	0,07	0,24	ND
AD-53815	AD-56618.1	0,14	0,00	0,26	ND
AD-53815	AD-56624.1	0,15	0,02	0,27	ND
AD-53815	AD-56630.1	0,13	0,01	0,24	ND
AD-53815	AD-56636.1	0,17	0,08	0,22	ND
AD-53815	AD-56642.1	0,12	0,03	0,13	ND
AD-53815	AD-56648.1	0,15	0,05	0,21	ND
AD-53815	AD-56654.1	0,22	0,10	0,24	ND
AD-53815	AD-56613.1	0,17	0,07	0,40	ND
AD-53815	AD-56619.1	0,21	0,12	0,30	ND
AD-53815	AD-56614.1	0,12	0,01	0,23	ND
AD-53815	AD-56620.1	0,12	0,02	0,15	ND
AD-53815	AD-56626.1	0,14	0,03	0,20	ND

AD-53815	AD-56632.1	0,12	0,02	0,21	ND
AD-53815	AD-56638.1	0,15	0,10	0,23	ND
AD-53815	AD-56644.1	0,23	0,11	0,17	ND
AD-53815	AD-56650.1	0,13	0,03	0,20	ND
AD-53815	AD-56656.1	0,26	0,03	0,27	ND
AD-53815	AD-56662.1	0,13	0,06	0,18	ND
AD-53815	AD-56668.1	0,19	0,05	0,20	ND
AD-53815	AD-56673.1	0,18	0,05	0,21	ND
AD-53815	AD-56678.1	0,17	0,00	0,20	ND
AD-53815	AD-56683.1	0,29	0,22	0,27	ND
AD-53815	AD-56688.1	0,19	0,02	0,18	ND
AD-53815	AD-56657.1	0,18	0,14	0,34	ND
AD-53815	AD-56663.1	0,11	0,04	0,18	ND
AD-53815	AD-56669.1	0,11	0,02	0,31	ND
AD-53815	AD-56674.1	0,14	0,00	0,21	ND
AD-53815	AD-56679.1	0,14	0,05	0,19	ND
AD-53815	AD-56684.1	0,14	0,03	0,19	ND
AD-53815	AD-56689.1	0,18	0,09	0,18	ND
AD-53815	AD-56693.1	0,19	0,11	0,21	ND

AD-53815	AD-56658.1	0,19	0,13	0,30	ND
AD-53815	AD-56664.1	0,15	0,07	0,20	ND
AD-53815	AD-56670.1	0,18	0,10	0,26	ND
AD-53815	AD-56680.1	0,27	0,05	0,31	ND
AD-53815	AD-56685.1	0,14	0,02	0,28	ND
AD-53815	AD-56690.1	0,10	0,03	0,18	ND
AD-53815	AD-56694.1	0,15	0,06	0,17	ND
AD-53815	AD-56659.1	0,16	0,04	0,27	ND
AD-53815	AD-56665.1	0,14	0,06	0,26	ND
AD-53815	AD-56671.1	0,11	0,01	0,29	ND
AD-53815	AD-56676.1	0,14	0,06	0,20	ND
AD-53815	AD-56681.1	0,15	0,03	0,30	ND
AD-53815	AD-56686.1	0,15	0,03	0,26	ND
AD-53815	AD-56691.1	0,11	0,02	0,16	ND
AD-53815	AD-56695.1	0,14	0,06	0,24	ND
AD-53815	AD-56660.1	0,10	0,03	0,37	ND
AD-53815	AD-56666.1	0,18	0,13	0,22	ND
AD-53815	AD-56672.1	0,14	0,02	0,35	ND
AD-53815	AD-56677.1	0,15	0,04	0,23	ND

AD-53815	AD-56682.1	0,14	0,06	0,28	ND
AD-53815	AD-56687.1	0,24	0,01	0,53	ND
AD-53815	AD-56692.1	0,09	0,01	0,36	ND
AD-53815	AD-56696.1	0,16	0,09	0,26	ND
AD-53815	AD-56661.1	0,21	0,15	0,48	ND
AD-53815	AD-56667.1	0,22	0,16	0,26	ND
AD-53806	AD-53806.11	0,19	0,05	0,25	0,06
AD-53806	AD-53806.13	0,21	0,07	0,21	0,16
AD-53806	AD-53806.12	0,21	0,08	0,21	0,02
AD-53806	AD-53806.5	0,22	0,01	0,29	0,06
AD-53806	AD-53806.6	0,24	0,07	0,33	0,12
AD-53806	AD-53806.7	0,19	0,02	0,24	0,11
AD-53806	AD-53806.8	0,20	0,01	0,23	0,05
AD-53806	AD-53806.9	0,22	0,01	0,19	0,06
AD-53806	AD-53806.10	0,17	0,01	0,21	0,07
AD-53806	AD-56979.1	0,18	0,00	0,29	0,14
AD-53806	AD-56979.2	0,24	0,11	0,24	0,12
AD-53806	AD-56975.3	0,26	0,09	0,28	0,18
AD-53806	AD-56975.4	0,35	0,02	0,50	0,23

AD-53806	AD-56975.5	0,17	0,01	0,21	0,18
AD-53806	AD-56975.1	0,24	0,09	0,32	0,12
AD-53806	AD-56975.2	0,19	0,04	0,16	0,02
AD-53806	AD-56983.1	0,17	0,01	0,32	0,18
AD-53806	AD-56983.2	0,28	0,07	0,63	0,15
AD-53806	AD-56983.3	1,22	0,61	0,83	0,02
AD-53806	AD-56983.4	0,25	0,10	0,24	0,10
AD-53806	AD-56983.5	0,17	0,01	0,26	0,15
AD-53806	AD-56977.3	0,31	0,11	0,28	0,23
AD-53806	AD-56977.1	0,22	0,04	0,34	0,12
AD-53806	AD-56977.2	0,22	0,05	0,29	0,16
AD-53806	AD-56976.1	0,21	0,09	0,34	0,20
AD-53806	AD-56976.2	0,17	0,03	0,25	0,04
AD-53806	AD-56980.1	0,22	0,04	0,20	0,02
AD-53806	AD-56980.2	0,19	0,01	0,20	0,06
AD-53806	AD-56984.1	0,24	0,11	0,22	0,10
AD-53806	AD-56984.2	0,19	0,01	0,21	0,10
AD-53806	AD-56987.1	0,19	0,05	0,29	0,19
AD-53806	AD-56987.2	0,24	0,03	0,24	0,09

AD-53806	AD-56991.1	0,17	0,01	0,17	0,08
AD-53806	AD-56993.1	0,14	0,09	0,22	0,06
AD-53806	AD-56995.1	0,19	0,07	0,27	0,13
AD-53806	AD-56978.1	0,27	0,12	0,36	0,12
AD-53806	AD-56978.2	0,24	0,03	0,20	0,01
AD-53806	AD-56981.1	0,22	0,03	0,28	0,17
AD-53806	AD-56985.1	0,21	0,00	0,28	0,04
AD-53806	AD-56988.1	0,20	0,02	0,24	0,02
AD-53806	AD-56988.2	0,20	0,03	0,27	0,13
AD-53806	AD-56988.3	0,23	0,03	0,27	0,01
AD-53806	AD-56982.1	0,23	0,06	0,24	0,00
AD-53806	AD-56982.2	0,21	0,06	0,18	0,07
AD-53806	AD-56986.1	0,23	0,05	0,20	0,06
AD-53806	AD-56986.2	0,24	0,04	0,25	0,13
AD-53806	AD-56989.1	0,31	0,02	0,43	0,00
AD-53806	AD-56990.1	0,27	0,00	0,28	0,10
AD-53806	AD-56992.1	0,27	0,06	0,31	0,01
AD-53806	AD-56992.2	0,22	0,10	0,30	0,14
AD-53806	AD-56994.1	0,97	0,05	0,85	0,09

AD-53806	AD-56994.2	0,22	0,09	0,26	0,01
AD-53806	AD-56996.1	0,18	0,04	0,31	0,08
AD-53806	AD-57001.1	0,24	0,09	0,23	0,08
AD-53806	AD-57007.1	0,25	0,01	0,27	0,03
AD-53806	AD-57013.1	0,30	0,08	0,33	0,02
AD-53806	AD-57019.1	0,29	0,03	0,28	0,02
AD-53806	AD-57022.1	0,20	0,06	0,21	0,05
AD-53806	AD-57025.1	0,23	0,12	0,25	0,15
AD-53806	AD-56997.1	0,20	0,05	0,25	0,11
AD-53806	AD-57002.1	0,21	0,07	0,28	0,01
AD-53806	AD-57008.1	0,26	0,01	0,31	0,01
AD-53806	AD-57014.1	0,32	0,03	0,43	0,05
AD-53806	AD-57020.1	0,19	0,00	0,23	0,01
AD-53806	AD-57020.2	0,20	0,08	0,28	0,22
AD-53806	AD-57026.1	0,34	0,24	0,37	0,24
AD-53806	AD-57003.1	0,34	0,04	0,45	0,15
AD-53806	AD-57009.1	0,30	0,07	0,40	0,02
AD-53806	AD-57015.1	0,32	0,01	0,47	0,04
AD-53806	AD-57023.1	0,17	0,06	0,27	0,13

AD-53806	AD-57027.1	0,20	0,03	0,19	0,11
AD-53806	AD-56998.1	0,23	0,09	0,29	0,24
AD-53806	AD-57004.1	0,24	0,13	0,30	0,12
AD-53806	AD-57010.1	0,23	0,09	0,23	0,11
AD-53806	AD-57016.1	0,21	0,03	0,23	0,06
AD-53806	AD-56999.2	0,25	0,10	0,35	0,05
AD-53806	AD-56999.1	0,24	0,08	0,28	0,21
AD-53806	AD-57021.1	0,18	0,04	0,29	0,17
AD-53806	AD-57024.1	0,20	0,09	0,28	0,11
AD-53806	AD-57005.1	0,18	0,10	0,29	0,17
AD-53806	AD-57011.1	0,21	0,07	0,26	0,12
AD-53806	AD-57017.1	0,20	0,07	0,29	0,21
AD-53806	AD-57000.2	0,20	0,04	0,29	0,21
AD-53806	AD-57000.3	0,22	0,11	0,30	0,16
AD-53806	AD-57000.1	0,25	0,14	0,38	0,33
AD-53806	AD-57006.2	0,22	0,14	0,31	0,18
AD-53806	AD-57006.3	0,19	0,09	0,31	0,25
AD-53806	AD-57006.1	0,20	0,12	0,41	0,29
AD-53806	AD-57012.1	0,16	0,05	0,36	0,17

AD-53806	AD-57018.1	0,20	0,37	0,10	0,14

Per stabilire se qualsiasi dei siRNA dallo screening SAR *in vitro* è più efficace nel silenziamento del PCSK9 del siRNA originario (AD-53815), a topi transgenici per PCSK9 è stata somministrata una dose singola da 3 mg/kg dei siRNA mostrati in Figura 4, e 72 ore dopo il dosaggio, i livelli di proteina PCSK9 sono stati determinati mediante saggio ELISA. I risultati, mostrati in Figura 5, dimostrano che AD-57928 è sorprendentemente efficace nel silenziamento di PCSK9. La Figura 6 mostra che, non solo una dose singola di AD-57928 effettua efficacemente il knock-down della proteina PCSK9, ma vi è anche una dose-risposta usando AD-57928.

Esempio 4. Studio di divisione del dosaggio usando AD-57928

La capacità di AD-57928 di sopprimere l'espressione della proteina PCSK9 è stata valutata misurando i livelli di proteina PCSK9 umana (hPCSK9) nel siero di topi transgenici per hPCSK9 in seguito alla somministrazione di AD-57928. AD-57928 è stato somministrato per via sottocutanea usando sei diversi programmi di dosaggio che includevano una "fase di attacco" durante la prima settimana (una dose da 0,5 mg/kg, 1 mg/kg o 2 mg/kg al giorno per 5 giorni consecutivi), seguita da una "fase di mantenimento" (una o due volte alla settimana una dose da 0,5 mg/kg, 1 mg/kg o 2 mg/kg per 5 settimane), come descritto nella Tabella 8 di seguito. L'ultima dose è stata somministrata nel giorno 38. Ciascun programma di dosaggio è stato testato usando

un gruppo di 3 topi che includeva due maschi e una femmina. Un gruppo di controllo ha ricevuto iniezioni con PBS.

Tabella 8. Programmi di dosaggio per la somministrazione di AD-57928

Articolo di test	**Settimana 1**		**Settimane 2-6**	
	Dose di attacco (mg/kg)	Dose totale (mg/kg)	Dose di mantenimento (mg/kg)	Dose settimanale totale (mg/kg)
PBS	5x	0	2x	0
AD-57928	5x2	10	2x2	4
AD-57928	5x2	10	1x2	2
AD-57928	5x1	5	2x1	2
AD-57928	5x1	5	1x1	1
AD-57928	5x0.5	2,5	2x0.5	1
AD-57928	5x0.5	2,5	1x0.5	0,5

Il siero è stato raccolto 3 giorni prima della somministrazione della prima dose e nei giorni 1, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 38, 42, 45, 52, 59 e 65 dopo la prima dose. I livelli di proteina PCSK9 nel siero sono stati valutati mediante saggio ELISA. I risultati sono mostrati in Figure 6, 7 e 8.

Una riduzione dei livelli di proteina nel siero hPCSK9 è stata osservata 72 ore dopo la prima dose, e mantenuta per tutto il giorno 38.

La somministrazione di AD-57928 nelle dosi di attacco 5x2 mg/kg, 5x1 mg/kg e 5x0,5 mg/kg ha prodotto una riduzione del ~90%, ~70% e ~60% dei livelli di proteina nel siero hPCSK9, rispettivamente (si vedano le Figure 6-8). Nel gruppo in cui è stato usato il programma di dosaggio di mantenimento 2x, i livelli ridotti di hPCSK9 sono stati sostenuti per 1 settimana in più rispetto al gruppo in cui è stato usato il programma di dosaggio di mantenimento 1x, e sono ritornati al basale 4 settimane dopo l'ultima dose (si vedano le Figure 6-8).

Esempio 5. Titolazione di fosforotioato

Al fine di determinare l'effetto del numero e della posizione di modificazioni di fosforotioato sull'abilità di dsRNA di inibire l'espressione di PCSK9, è stato preparato e testato un numero di siRNA in base a sequenze originarie di AD-57928, AD-53806 e AD-53830 come mostrato in Tabella 9. Per stabilire se qualsiasi dei siRNA è più efficace nel silenziamento del PCSK9 di AD-57928, a topi transgenici per PCSK9 è stata somministrata una dose singola da 0,3 mg/kg del siRNA mostrato in Tabella 9, e 72 ore dopo il dosaggio, i livelli di proteina PCSK9 sono stati determinati mediante saggio ELISA. I risultati, mostrati in Figura 9, dimostrano che AD-57928 è sorprendentemente efficace nel silenziamento di PCSK9. AD-58893, AD-58894, AD-58896, AD-58897, AD-58898 e AD-58899 sono stati anch'essi in grado di silenziare PCSK9 rispetto al controllo.

Tabella 9. siRNA usati nell'esperimento di titolazione di fosforotiato

ID del doppio filamento	Sequenza senso	SEQ ID NO:	Sequenza antisenso	SEQ ID NO:	Chimica
AD-57928	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1557	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1567	TOFFEE con 6 PS, e 3OMe sull'estremità 3' di AS
AD-58893	CfsuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1558	asCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgasa	1568	TOFFEE con 3 PS esterni
AD-58894	CfusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1559	aCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsaa	1569	TOFFEE con 3 PS interni
AD-58895	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1560	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1570	TOFFEE con solo 4 PS antisenso
AD-58896	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1561	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgaa	1571	TOFFEE con solo 2 PS senso
AD-58897	CfsusAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1562	asCfsasAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfsgsasa	1572	TOFFEE con 9 PS
AD-58898	CfsusAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1563	asCfsaAfaAfgCfsaAfaacAfsgGfuCfuAfsgsasa	1573	TOFFEE con 10PS

AD-58899	CfsusAfsgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfsgUfL96	1564	asCfsaAfaAfgCfsaAfaacAfsgGfuCfuAfsgsasa	1574	TOFFEE con 11PS
AD-58900	CfsasAfgCfaGfaCfAfUfuUfaUfcUfuUfuUfL96	1565	asAfsaAfaGfaUfaAfaugUfcUfgCfuUfgscsu	1575	6PS versione di AD-53806
AD-58902	UfsusUfuCfuAfgAfCfCfuGfuUfuUfgCfuUfL96	1566	asAfsgCfaAfaAfcAfgguCfuAfgAfaAfasgsu	1576	6PS versione di AD-53830

Esempio 6. Livelli di farmaco nel fegato di AD-57928 e AD-58895

L'obiettivo di questo studio è quello di quantificare i livelli di siRNA nel fegato di topi di tipo selvatico al fine di definire le condizioni appropriate per lo screening del livello del farmaco. I siRNA usati nell'esperimento sono stati AD-57928 e AD-58895 (che non hanno prodotto una riduzione del livello di proteina PCSK9 nell'Esempio 5). AD-58895 è stato usato come comparatore per definire i punti temporali nei quali è osservabile una differenza nel livello di farmaco che si riflette sull'efficacia.

Nell'esperimento è stato usato un totale di 33 topi femmina C57B6 (3 topi per gruppo). A questi topi è stata somministrata una dose singola sottocutanea di AD-57928, AD-58895 o PBS come controllo. I fegati sono stati raccolti a 4, 24, 48, 72, 96 e 168 ore dalla dose. Sono state raccolte aliquote di tessuto in duplicato, e la concentrazione di siRNA nel fegato è stata misurata usando un saggio qRT-PCR specifico di sequenza antisenso di nuova progettazione. La quantità misurata di AD-57928 e AD-58895 per grammo di fegato nel tempo è mostrata in

Figura 10, e la quantità di AD-57928 e AD-58895 espressa come percentuale della dose teorica totale è mostrata in Figura 11. Il limite di rilevamento (LOD) del saggio qRT-PCR era ~1 ng/ g di fegato, e il saggio ha mostrato buone prestazioni e riproducibilità accurata dei duplicati. I risultati indicano che AD-57928 è più stabile nel fegato e AD-58895 è meno stabile, ed entrambi possono essere rilevati in tutti i punti temporali. A 7 giorni dalla dose, il livello di AD-57928 è >100 volte sopra il LOD del saggio qRT-PCR, e il livello di AD-58895 è >10 volte sopra il LOD. Le concentrazioni di AD-57928 e AD-58895 differiscono in media di >10 volte secondo la loro stabilità prevista e l'efficacia osservata. Il punto temporale compreso tra 72 e 120 ore dalla dose può essere appropriato per gli screening basati sulla concentrazione di siRNA.

Esempio 7. Ottimizzazione di AD-57928

Al fine di ottimizzare l'attività *in vivo* e la stabilità di AD-57928, agenti per iRNA aggiuntivi basati sulle sequenze originarie di AD-57928 sono stati preparati e testati (Tabella 10; le sequenze "Senso" in Tabella 10 sono divulgate come SEQ ID NO: 1653-1658, rispettivamente, in ordine di comparsa, e le sequenze "Antisenso" sono divulgate in SEQ ID NO: 1659-1664, rispettivamente, in ordine di comparsa; le stesse sequenze senso e antisenso divulgate in Tabella 10 sono divulgate anche in Figura 12A).

Le sequenze senso e antisenso non modificate per AD-60212 sono:

Senso - 5'- CUAGACCUGUTUUGCUUUUGU - 3' (A-122088.3; SEQ ID NO:1665); e

Antisenso - 5'- ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA - 3'(A-120190.19; SEQ ID NO:1666).

In generale, questi composti contenevano meno modificazioni 2'-fluoro e le uridine fluoro-modificate sono state rimosse. La potenza *in vitro* di questi doppi filamenti è stata testata mediante trasfezione di cellule HeLa ed Hep3b. Come mostrato in Figura 12B, AD-59849, AD-59228, e AD-60212 hanno valori di IC_{50} simili all'originario (AD-57928).

La capacità di questi doppi filamenti di persistere *in vivo* nel fegato è stata anche determinata mediante somministrazione di 1 mg/kg di ciascun doppio filamento in topi di tipo selvatico e la determinazione del livello di siRNA mediante PCR quantitativa. Come illustrato in Figura 13, tutti i doppi filamenti mostrano maggiore persistenza nel fegato rispetto al doppio filamento originario a partire dal punto temporale di 120 ore dopo la somministrazione.

La capacità di questi doppi filamenti di sopprimere l'espressione della proteina PCSK9 è stata anche valutata *in vivo* misurando i livelli di proteina PCSK9, LDL, HDL, colesterolo totale (Tc), trigliceridi (Tgs), alanina transaminasi (ALT), aspartato amminotransferasi (AST), e fosfatasi alcalina (ALP) nel siero di primati non umani (NHP). La presenza di reazione nel sito di iniezione è stata anch'essa monitorata. I doppi filamenti sono stati somministrati usando un programma di dosaggio che includeva una "fase di attacco" durante la prima

settimana (una dose di 2 mg/kg al giorno per 5 giorni consecutivi, qdx5), seguita da una “fase di mantenimento” (tre dosi settimanali di 2 mg/kg per 3 settimane, qwx3), come descritto nella Tabella 11 di seguito.

Tabella 10. Agenti per iRNA aggiuntivi.

Doppio filamento	ID senso	Senso	ID antisenso	Antisenso
AD-57928 (originario)	A-117428	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-117429	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa
AD-59849	A-121244	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuuguL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-60688	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-59223	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	A-120190	asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-60212	A-122088	csusagacCfuGfudTuugcuuuuguL96	A-120190	asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-59228	A-120197	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfsL96	A-120202	asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa

Tabella 11. Programmi di dosaggio

Articolo di test	**Numero gruppo**	**N**	**Livello di dose (mg/kg)**	**Frequenza della dose**	**Dose cumulativa (mg/kg)**
AD-57928	1	3 femmine	2	qdx5+qwx3, 8 dosi	16
AD-59849	2		2	qdx5+qwx3, 8 dosi	16
AD-60688	3		2	qdx5+qwx3, 8 dosi	16
AD-59223	4		2	qdx5+qwx3, 8 dosi	16
AD-60212	5		2	qdx5+qwx3, 8 dosi	16
AD-59228	6		2	qdx5+qwx3, 8 dosi	16
Sangue: Giorni -9, -6, -3, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 42, 49, 56, 63 (prima dose, Giorno 1) Osservazione nel sito di iniezione: Sì Letture: proteina PCSK9, LDL, HDL, Tc, Trigs, ALT, AST, ALP					

Come mostrato nelle Figure 14A e 14B, tutti i composti ad eccezione di AD-60688 raggiungono oltre l’80% di silenziamento di

PCSK9 e singoli animali nel gruppo AD-60212 raggiungono oltre il 90% di silenziamento di PCSK9. La Figura 15 dimostra che, in assenza di statine, tutti i composti ad eccezione di AD-60688 raggiungono il 60% di abbassamento del colesterolo LDL e singoli animali nel gruppo AD-59223 raggiungono fino al 77% di abbassamento del colesterolo LDL. Sorprendentemente, e come descritto in Figura 18, gli agenti indicati hanno mantenuto l'abbassamento del colesterolo 46 giorni dopo l'ultima dose degli agenti indicati. Ancor più sorprendentemente, e come illustrato in Figura 19, AD-60212 e AD-59849 mantengono fino al 60% di abbassamento del colesterolo LDL almeno fino al giorno 120 (93 giorni dopo la dose finale), più a lungo di qualsiasi effetto osservato per un agente di RNAi *in vivo,* indicando che, dopo una fase di attacco, questi composti possono essere somministrati a una frequenza di una volta al mese, una volta ogni due mesi, una volta ogni tre mesi, una volta ogni quattro mesi, una volta ogni cinque mesi, o una volta ogni sei mesi durante la fase di mantenimento.

Esempio 8. Preparazione di sequenze aggiuntive di PCSK9 basate su AD-57928

Agenti per iRNA aggiuntivi basati sulle sequenze originarie di AD-57928 sono stati preparati (si veda Tabella 12, di seguito) e testati *in vitro* per la potenza mediante trasfezione di cellule HeLa e Hep3B con questi agenti. I valori di IC_{50} per questi agenti sono mostrati in Tabella 13.

Tabella 12. Sequenze di PCSK9

ID del doppio filamento	Filamento senso	Senso (da 5' a 3')	SEQ ID NO:	Antisenso	Antisenso (da 5' a 3')	SEQ ID NO:
AD-57928.45	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1577	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1605
AD-60928.1	A-122701.2	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgAfL96	1578	A-122702.2	usCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1606
AD-60929.1	A-122703.2	GfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1579	A-122704.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfcsusu	1607
AD-60930.1	A-122705.2	GfsasAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1580	A-122706.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuUfcsusu	1608
AD-60931.1	A-122707.3	GfsasUfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1581	A-122708.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfaUfcsusu	1609
AD-60932.1	A-122707.4	GfsasUfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1582	A-122709.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfaUfcsasa	1610
AD-60933.1	A-122710.2	CfsasUfcAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1583	A-122711.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuGfaUfgsasa	1611
AD-60934.1	A-122712.2	CfsusUfcUfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1584	A-122713.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfaGfaAfgsasa	1612

AD-60927.1	A-122714.2	CfsusAfcUfgCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1585	A-122715.2	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgCfaGfuAfgsasa	1613
AD-57928.45	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1586	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1614
AD-60906.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1587	A-122309.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1615
AD-60907.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1588	A-122310.1	asCfsaAfaAfgCfa(Ayh)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1616
AD-60908.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1589	A-122311.1	asCfsaAfaAfgCfaAf(Ayh)acAfgGfuCfuAfgsasa	1617
AD-60909.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1590	A-122312.1	asCfsaAfaAfgCfaAfa(Ayh)cAfgGfuCfuAfgsasa	1618
AD-60910.1	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1591	A-122313.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAf(Gyh)GfuCf(Uyh)Afg sasa	1619
AD-60911.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh) Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1592	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1620
AD-60912.1	A-122308.1	(Cyh)u(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh) Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1593	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1621
AD-60913.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh) Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1594	A-122309.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1622
AD-60914.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh)(Gyh)(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh) Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1595	A-122310.1	asCfsaAfaAfgCfa(Ayh)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1623

AD-60915.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh){Gyh}(Ayh){Cyh}CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1596	A-122311.1	asCfsaAfaAfgCfaAf(Ayh)acAfgGfuCfuAfgsasa	1624
AD-57928.45	A-117428.1	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	1597	A-117429.1	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1625
AD-60916.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh){Gyh}(Ayh){Cyh}CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1598	A-122312.1	asCfsaAfaAfgCfaAfa(Ayh)cAfgGfuCfuAfgsasa	1626
AD-60917.1	A-122307.1	Cfsus(Ayh){Gyh}(Ayh){Cyh}CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1599	A-122313.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAf(Gyh)GfuCf(Uyh)Afgsasa	1627
AD-60918.1	A-122308.1	(Cyh)u(Ayh){Gyh}(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1600	A-122309.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAfgGfuCfuAfgsasa	1628
AD-60919.1	A-122308.1	(Cyh)u(Ayh){Gyh}(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1601	A-122310.1	asCfsaAfaAfgCfa(Ayh)aacAfgGfuCfuAfgsasa	1629
AD-60920.1	A-122308.1	(Cyh)u(Ayh){Gyh}(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1602	A-122311.1	asCfsaAfaAfgCfaAf(Ayh)acAfgGfuCfuAfgsasa	1630
AD-60921.1	A-122308.1	(Cyh)u(Ayh){Gyh}(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1603	A-122312.1	asCfsaAfaAfgCfaAfa(Ayh)cAfgGfuCfuAfgsasa	1631
AD-60922.1	A-122308.1	(Cyh)u(Ayh){Gyh}(Ayh)(Cyh)CfuGfUfUfuUf(Gyh)Cf(Uyh)Uf(Uyh)Uf(Gyh)UfL96	1604	A-122313.1	asCfsaAfaAfgCf(Ayh)AfaacAf(Gyh)GfuCf(Uyh)Afgsasa	1632

Tabella 13. Valori di IC_{50} per gli agenti per iRNA identificati in Tabella 12.

ID del doppio filamento	IC_{50} di Hela (nM)	IC_{50} di Hep3b (nM)
AD-57928.47	0,0026	0,0005
AD-60928.1	0,0000	0,0009
AD-60929.1	0,0010	0,0027
AD-60930.1	0,0055	0,0019
AD-60931.1	0,0028	0,0019
AD-60932.1	0,0039	0,0036
AD-60933.1	0,0349	0,1518
AD-60934.1	0,2115	0,5420
AD-60927.1	>10	-
AD-57928.45	<3,57225e-005	0,0007
AD-60906.1	0,0048	0,0007
AD-60907.1	0,0001	<3,57225e-005
AD-60908.1	0,0003	0,0072
AD-60909.1	-	0,0142
AD-60910.1	0,0001	0,0030
AD-60911.1	0,0955	0,1935
AD-60912.1	0,1834	0,4106

AD-60913.1	0,2693	0,5715
AD-60914.1	0,2292	0,4319
AD-60915.1	0,2069	0,3185
AD-57928.45	0,0057	0,0027
AD-60916.1	0,0802	0,2040
AD-60917.1	0,1420	0,0976
AD-60918.1	0,4101	0,3268
AD-60919.1	0,3202	0,5143
AD-60920.1	0,5199	0,5978
AD-60921.1	0,7969	2,0875
AD-60922.1	1,1078	1,0307

Esempio 9. Efficacia di dosi ripetute di AD-57928

L'efficacia di dosi ripetute di AD-57928 nel sopprimere l'espressione della proteina PCSK9 è stata valutata *in vivo* misurando i livelli di proteina PCSK9, LDL, HDL, colesterolo totale (Tc), trigliceridi (Tgs), alanina transaminasi (ALT), aspartato amminotransferasi (AST), e fosfatasi alcalina (ALP) nel siero di primati non umani (NHP). La presenza di reazione nel sito di iniezione è stata anch'essa monitorata. Doppi filamenti di AD-57928 sono stati somministrati per via sottocutanea usando i programmi di dosaggio descritti nella Tabella 14 di seguito. Gli animali del gruppo 5 hanno ricevuto di nuovo una dose

singola da 25 mg/kg il giorno 92. A un gruppo aggiuntivo di animali è stata somministrata una dose singola da 25 mg/kg. "2xw" significa due volte alla settimana; "q2w" significa una volta ogni due settimane; e "q1w" significa una volta alla settimana.

Table 14. Dosing Schedules

Test Article	Group Number	N	Dose Level (mg/kg)	Dose Frequency	Cumulative dose (mg)
AD-57928	1	3 females	1	2xw, 12 doses	12
	2		2	2xw, 12 doses	24
	3		1	q2w, 6 doses	6
	4		2	q2w, 6 doses	12
	5		0.5	q1w, 6 doses	3
	6		1	q1w, 10 doses	10
	7		2	q1w, 10 doses	20

Blood : Days -9, -6, -3, 1 (pre-bleeds) 3-129 (efficacy bleeds)
Injection site observation: Yes
Readouts: PCSK9 protein, LDL, HDL, Tc, Trigs, ALT, AST, ALP

"Table 14. Dosing Schedules" = "Tabella 14. Programmi di dosaggio"

"Test Article" = "Articolo di test"

"Group Number" = "Numero gruppo"

"Dose Level" = "Livello di dose"

"Dose Frequency" = "Frequenza di dose"

"Cumulative dose" = "Dose cumulativa"

"females" = "femmine"

"doses" = "dosi"

"Blood: Days -9, -6, -3, 1 (pre-bleeds) 3-129 (efficacy bleeds)" = "Sangue: Giorni -9, -6, -3, 1 (pre-prelievi) 3-129 (efficacia pre-prelievi)"

“Injection site observation: Yes” = “Osservazione nel sito di iniezione: sì”

“Readouts" = “Letture"

“PCSK9 protein" = “proteina PCSK9.”

Come illustrato in Figura 16A, il regime più efficace per l’abbassamento di LDL era un regime di due volte alla settimana (2xw) che ha raggiunto circa una riduzione del 60% nei livelli di LDL. La stessa dose cumulativa somministrata meno frequentemente è stata meno efficace del regime di due volte alla settimana. La Figura 16B dimostra che il regime 2xw ha ottenuto oltre l’80% di silenziamento di PCSK9.

Le Figure 17A e 17B dimostrano che una dose singola da 25 mg/kg di AD-57928 ha la stessa insorgenza di abbassamento di LDL e PCSK9, lo stesso punto più basso di abbassamento di PCSK9 e LDL, e un tasso equivalente di abbassamento di LDL di una dose multipla inferiore da 2 mg/kg di AD-57928 somministrata due volte alla settimana (2xw). I grafici dimostrano anche che vi è una tendenza verso un abbassamento di PCSK9 più veloce con la dose singola da 25 mg/kg e che il recupero di entrambi i livelli di PCSK9 e di LDL inizia circa 20 giorni dopo il raggiungimento del punto più basso (giorno 7) per la dose singola da 25 mg/kg. Il punto più basso per la dose singola da 25 mg/kg è al Giorno 7.

Esempio 10. Tollerabilità di agenti per iRNA AD-57928

Gli agenti per iRNA aggiuntivi preparati in base alle sequenze originarie di AD-57928 descritti in Figura 12A (e in Tabella 10) sono stati valutati in termini di tollerabilità nei ratti. Ai ratti maschi sono stati somministrati per via sottocutanea 225 mg/kg degli agenti per iRNA indicati nei giorni 1, 8 e 15, e sacrificati e sottoposti a necroscopia il giorno 16 (si veda la Tabella 15). Gli animali sono stati osservati in termini di sintomi clinici su base giornaliera e i pesi corporei degli animali sono stati determinati pre-studio e settimanalmente durante lo studio. Il giorno 16, il sangue degli animali è stato valutato dal punto di vista ematologico, per la coagulazione e la chimica sierica; il metabolismo del farmaco e la farmacocinetica degli agenti sono stati determinati usando campioni di fegato degli animali; e il cuore, i polmoni (insufflati), i reni, il fegato, la milza, i testicoli, e il primo e l'ultimo sito di iniezione sono stati analizzati per eventuali cambiamenti. Non vi erano cambiamenti in parametri vitali, osservazione visiva dei siti di iniezione, chimica sierica, coagulazione o patologia microscopica di fegato, milza, polmone, cuore o testicoli. La Tabella 16 fornisce un riepilogo dei pesi del fegato, i pesi finali del corpo, i risultati delle analisi ematologiche e i punteggi di gravità patologica per i siti di iniezione finale i reni per ciascun agente testato.

Tabella 15. Programmi di dosaggio

Gruppo di dosaggio	**TA**	**Dose (mg/kg)**	**Vol. di dose (mL/kg)**	**N. maschi**	**Programma di dosaggio**	**N. giorno**

1	PBS	0	5	3	SC nei Giorni 1, 8, e 15	Giorno 16
2	AD-57928 (originario)	225		3		
3	AD-59849	225		3		
4	AD-59223	225		3		
5	AD-59228	225		3		
6	AD-60688	225		3		
7	AD-60212	225		3		

Tabella 16. Sommario di tollerabilità

	AD-57928 (originario)	**AD-59849**	**AD-59223**	**AD-59228**	**AD-60688**	**AD-60212**
N. PS	6	6	6	13	6	6
N. 2'F	21	15	12	21	9	12
N. dT	0	0	0	0	0	1
[Fegato] (µg/g)	907±62	1139±160	1277±231	1999±424	1624±147	1258±286
BW finale (% dal controllo)	-2,1%	-4,6%	-2,1%	-6,8%	-0,5%	-2,9%

Giorno 16ematologia	Nessun cambiamento	Nessun cambiamento	↑WBC,↑LYM,emolisi	Nessun cambiamento	Nessun cambiamento	Nessun cambiamento
Giorno 16 infiamm. sito iniez. finale	3/3 (1,7)	3/3 (1,3)	2/3 (1,5)	3/3 (2,3)	2/3 (1,0)	3/3 (1,3)
Giorno 16granuli basofili, rene	3/3 (2,0)	3/3 (2,3)	3/3 (1,0)	3/3 (2,0)	3/3 (1,3)	3/3 (1,3)

Punteggi di gravità della patologia: 1 = minima; 2 = lieve; 3 = moderata

BW = peso corporeo

WBC = conta leucocitaria

LYM = linfociti

ELENCO DELLE SEQUENZE

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS

<120> COMPOSIZIONI DI IRNA DI PCSK9 E LORO METODI DI USO

<130> 121301-00420

<140> NUOVA APPLICAZIONE

<141> Congiuntamente alla presente

<150>61/892,188

<151> 17/10/2013

<150>61/886,916

<151> 04/10/2013

<150>61/793,530

<151> 15/03/2013

<150>61/733,518

<151> 05/12/2012

<160> 1666

<170> PatentIn versione 3.5

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

< 213> Sconosciuto

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione di sconosciuto: Peptide esemplificativo per la traslocazione in membrana idrofoba”

<400> 1

```
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1               5                  10                  15
```

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

< 213> Sconosciuto

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione di sconosciuto: Peptide analogo di RFGF”

<400> 2

```
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1               5                   10
```

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Virus dell’immunodeficienza umana

<400> 3

```
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1               5                   10
```

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 4

```
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1               5                   10                  15
```

<210> 5

<211> 19

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Primer sintetico”

<400> 5

gcatcctggg ctacactga 19

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Primer sintetico”

<400> 6

tgggtgtcgc tgttgaagtc 20

<210> 7

<211> 16

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Sonda sintetica”

<400> 7

ccaggtggtc tcctcc 16

<210> 8

<211> 17

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Primer sintetico”

<400> 8

acgtggctgg cattgca 17

<210> 9

<211> 23

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Primer sintetico”

<400> 9

aagtggatca gtctctgcct caa 23

<210> 10

<211> 22

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Sonda sintetica”

<400> 10

catgatgctg tctgccgagc cg 22

<210> 11

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione di molecola di DNA/RNA combinata: Oligonucleotide sintetico”

<400> 11

cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 12

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione di molecola di DNA/RNA combinata: Oligonucleotide sintetico”

<400> 12

ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 13

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 13

cgaggacggc gacuacgagg a 21

<210> 14

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 14

accgcugcgc caaggauccg u 21

<210> 15

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 15

gcugcgccaa ggauccgugg a 21

<210> 16

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 16

cuacguggug gugcugaagg a 21

<210> 17

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 17

cccgccgggg auaccucacc a 21

<210> 18

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 18

ccgccgggga uaccucacca a 21

<210> 19

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 19

gccggggaua ccucaccaag a 21

<210> 20

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 20

ccggggauac cucaccaaga u 21

<210> 21

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 21

auaccucacc aagauccugc a 21

<210> 22

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 22

caccaagauc cugcaugucu u 21

<210> 23

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 23

caagauccug caugucuucc a 21

<210> 24

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 24

guugccccau gucgacuaca u 21

<210> 25

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 25

gccccauguc gacuacaucg a 21

<210> 26

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 26

ccaugucgac uacaucgagg a 21

<210> 27

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 27

ucgacuacau cgaggaggac u 21

<210> 28

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 28

acuacaucga ggaggacucc u 21

<210> 29

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 29

uacaucgagg aggacuccuc u 21

<210> 30

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 30

ucgaggagga cuccucuguc u 21

<210> 31

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 31

cgaggaggac uccucugucu u 21

<210> 32

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 32

guaccgggcg gaugaauacc a 21

<210> 33

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 33

ccugguggag guguaucucc u 21

<210> 34

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 34

cugguggagg uguaucuccu a 21

<210> 35

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 35

gguggaggug uaucuccuag a 21

<210> 36

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 36

uggaggugua ucuccuagac a 21

<210> 37

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 37

agguguaucu ccuagacacc a 21

<210> 38

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 38

guaucuccua gacaccagca u 21

<210> 39

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 39

uaucuccuag acaccagcau a 21

<210> 40

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 40

ucuccuagac accagcauac a 21

<210> 41

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 41

uccuagacac cagcauacag a 21

<210> 42

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

< 223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 42

agacaccagc auacagagug a 21

<210> 43

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 43

caccagcaua cagagugacc a 21

<210> 44

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 44

uacagaguga ccaccgggaa a 21

<210> 45

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 45

acagagugac caccgggaaa u 21

<210> 46

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 46

gagugaccac cgggaaaucg a 21

<210> 47

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 47

ggaaaucgag ggcaggguca u 21

<210> 48

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 48

aaucgagggc agggucaugg u 21

<210> 49

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 49

gcagggucau ggucaccgac u 21

<210> 50

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 50

cagggucaug gucaccgacu u 21

<210> 51

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 51

ggucaugguc accgacuucg a 21

<210> 52

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 52

ucauggucac cgacuucgag a 21

<210> 53

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 53

aggacgggac ccgcuuccac a 21

<210> 54

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 54

cgggacccgc uuccacagac a 21

<210> 55

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 55

uccacagaca ggccagcaag u 21

<210> 56

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 56

ccugcgcgug cucaacugcc a 21

<210> 57

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 57

cugcgcgugc ucaacugcca a 21

<210> 58

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 58

cgugcucaac ugccaaggga a 21

<210> 59

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 59

cacccucaua ggccuggagu u 21

<210> 60

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 60

acccucauag gccuggaguu u 21

<210> 61

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 61

cccucauagg ccuggaguuu a 21

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 62

ccucauaggc cuggaguuua u 21

<210> 63

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 63

cucauaggcc uggaguuuau u 21

<210> 64

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 64

uaggccugga guuuauucgg a 21

<210> 65

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 65

aggccuggag uuuauucgga a 21

<210> 66

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 66

ggccuggagu uuauucggaa a 21

<210> 67

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 67

gccuggaguu uauucggaaa a 21

<210> 68

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 68

ggaguuuauu cggaaaagcc a 21

<210> 69

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 69

guuuauucgg aaaagccagc u 21

<210> 70

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 70

gggcuggggu cgugcugguc a 21

<210> 71

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 71

ggucaccgcu gccggcaacu u 21

<210> 72

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 72

gggacgaugc cugccucuac u 21

<210> 73

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 73

caacuuuggc cgcugugugg a 21

<210> 74

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 74

uuggccgcug uguggaccuc u 21

<210> 75

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 75

uggccgcugu guggaccucu u 21

<210> 76

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 76

ggccgcugug uggaccucuu u 21

<210> 77

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 77

uguguggacc ucuuugcccc a 21

<210> 78

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 78

gggaggacau cauuggugcc u 21

<210> 79

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 79

acugcagcac cugcuuugug u 21

<210> 80

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 80

gcauugcagc caugaugcug u 21

<210> 81

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 81

guugaggcag agacugaucc a 21

<210> 82

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 82

ugaggcagag acugauccac u 21

<210> 83

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 83

gaggcagaga cugauccacu u 21

<210> 84

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 84

ggcagagacu gauccacuuc u 21

<210> 85

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 85

cagagacuga uccacuucuc u 21

<210> 86

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 86

acugauccac uucucugcca a 21

<210> 87

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 87

auccacuucu cugccaaaga u 21

<210> 88

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 88

ggccugguuc ccugaggacc a 21

<210> 89

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 89

gguacugacc cccaaccugg u 21

<210> 90

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 90

guuggcagcu guuuugcagg a 21

<210> 91

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 91

uggcagcugu uuugcaggac u 21

<210> 92

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 92

gcagcuguuu ugcaggacug u 21

<210> 93

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 93

ucugccgggc ccacaacgcu u 21

<210> 94

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 94

cugccgggcc cacaacgcuu u 21

<210> 95

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 95

gcccacaacg cuuuuggggg u 21

<210> 96

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 96

cgcuuuuggg ggugagggug u 21

<210> 97

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 97

cuuuuggggg ugaggguguc u 21

<210> 98

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 98

uuuugggggu gagggugucu a 21

<210> 99

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 99

ggggugaggg ugucuacgcc a 21

<210> 100

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 100

gggugagggu gucuacgcca u 21

<210> 101

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 101

ggugagggug ucuacgccau u 21

<210> 102

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 102

aggugucua cgccauugcc a 21

<210> 103

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 103

gugucuacgc cauugccagg u 21

<210> 104

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 104

ugcagcgucc acacagcucc a 21

<210> 105

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 105

gcauggggac ccguguccac u 21

<210> 106

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 106

cccacaagcc gccugugcug a 21

<210> 107

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 107

gaggccacga ggucagccca a 21

<210> 108

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 108

cacgagguca gcccaaccag u 21

<210> 109

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 109

gggaggccag cauccacgcu u 21

<210> 110

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 110

auccacgcuu ccugcugcca u 21

<210> 111

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 111

ggaaugcaaa gucaaggagc a 21

<210> 112

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 112

aaucccggcc ccucaggagc a 21

<210> 113

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 113

gcuggggcug agcuuuaaaa u 21

<210> 114

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 114

ggaggugcca ggaagcuccc u 21

<210> 115

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 115

acuguggggc auuucaccau u 21

<210> 116

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 116

ccaccaagga ggcaggauuc u 21

<210> 117

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 117

caccaaggag gcaggauucu u 21

<210> 118

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 118

accaaggagg caggauucuu u 21

<210> 119

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 119

ggaggcagga uucuucccau u 21

<210> 120

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 120

gaggcaggau ucuucccaug a 21

<210> 121

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 121

ugauggcccu caucuccagc u 21

<210> 122

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 122

cuuucuggau ggcaucuagc a 21

<210> 123

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 123

uuucuggaug gcaucuagcc a 21

<210> 124

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 124

uucuggaugg caucuagcca a 21

<210> 125

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 125

ucuggauggc aucuagccag a 21

<210> 126

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 126

cuggauggca ucuagccaga a 21

<210> 127

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 127

cuuuacucug cucuaugcca a 21

<210> 128

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 128

uuuacucugc ucuaugccag a 21

<210> 129

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 129

gcucuaugcc aggcugugcu a 21

<210> 130

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 130

cucagccaac ccgcuccacu a 21

<210> 131

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 131

ucagccaacc cgcuccacua a 21

<210> 132

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 132

ccugccaagc ucacacagca a 21

<210> 133

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 133

gccaagcuca cacagcagga a 21

<210> 134

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 134

ccaagcucac acagcaggaa a 21

<210> 135

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 135

caagcucaca cagcaggaac u 21

<210> 136

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 136

aagcucacac agcaggaacu u 21

<210> 137

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 137

cugaagccaa gccucuucuu a 21

<210> 138

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 138

ugaagccaag ccucuucuua a 21

<210> 139

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 139

gaagccaagc cucuucuuac u 21

<210> 140

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 140

aagccaagcc ucuucuuacu u 21

<210> 141

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 141

agugaggcug ggaaggggaa a 21

<210> 142

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 142

gugaggcugg gaaggggaac a 21

<210> 143

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 143

ggcugggaag gggaacacag a 21

<210> 144

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 144

gaaggggaac acagaccagg a 21

<210> 145

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 145

aaggggaaca cagaccagga a 21

<210> 146

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 146

aggggaacac agaccaggaa a 21

<210> 147

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 147

gggaacacag accaggaagc u 21

<210> 148

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 148

acugucccuc cuugagcacc a 21

<210> 149

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 149

ccagccccac ccaagcaagc a 21

<210> 150

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 150

ccccacccaa gcaagcagac a 21

<210> 151

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 151

cccacccaag caagcagaca u 21

<210> 152

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 152

ccacccaagc aagcagacau u 21

<210> 153

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 153

cacccaagca agcagacauu u 21

<210> 154

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 154

acccaagcaa gcagacauuu a 21

<210> 155

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 155

cccaagcaag cagacauuua u 21

<210> 156

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 156

ccaagcaagc agacauuuau u 21

<210> 157

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 157

caagcaagca gacauuuauc u 21

<210> 158

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 158

aagcaagcag acauuuaucu u 21

<210> 159

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 159

agcaagcaga cauuuaucuu u 21

<210> 160

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 160

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 161

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 161

aagcagacau uuaucuuuug a 21

<210> 162

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 162

agcagacauu uaucuuuugg a 21

<210> 163

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 163

gcagacauuu aucuuuuggg u 21

<210> 164

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 164

agacauuuau cuuuuggguc u 21

<210> 165

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 165

gacauuuauc uuuugggucu u 21

<210> 166

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 166

acauuuaucu uuugggucug u 21

<210> 167

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 167

uuuaucuuuu gggucugucc u 21

<210> 168

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 168

uuaucuuuug ggucuguccu u 21

<210> 169

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 169

uaucuuuugg gucuguccuc u 21

<210> 170

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 170

aucuuuuggg ucuguccucu u 21

<210> 171

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 171

ucuuuugggu cuguccucuc u 21

<210> 172

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 172

uuuuggucu guccucucug u 21

<210> 173

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 173

uuugggucug uccucucugu u 21

<210> 174

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 174

uugggucugu ccucucuguu u 21

<210> 175

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 175

ugggucuguc cucucuguug a 21

<210> 176

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 176

gggucugucc ucucuguugc a 21

<210> 177

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 177

ggucuguccu cucuguugcc u 21

<210> 178

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 178

gucuguccuc ucuguugccu u 21

<210> 179

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 179

ucuguccucu cuguugccuu u 21

<210> 180

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 180

cuguccucuc uguugccuuu u 21

<210> 181

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 181

uguccucucu guugccuuuu u 21

<210> 182

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 182

guccucucug uugccuuuuu a 21

<210> 183

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 183

uuuucuagac cuguuuugcu u 21

<210> 184

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 184

uuucuagacc uguuuugcuu u 21

<210> 185

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 185

uucuagaccu guuuugcuuu u 21

<210> 186

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 186

ucuagaccug uuuugcuuuu u 21

<210> 187

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 187

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 188

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 188

uagaccuguu uugcuuuugu a 21

<210> 189

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 189

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 190

<211> 18

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 190

gaccuguuuu gcuuuugu 18

<210> 191

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 191

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 192

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 192

uuuuguaacu ugaagauauu u 21

<210> 193

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 193

uuuguaacuu gaagauauuu a 21

<210> 194

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 194

uuguaacuug aagauauuua u 21

<210> 195

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 195

uguaacuuga agauauuuau u 21

<210> 196

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 196

guaacuugaa gauauuuauu u 21

<210> 197

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 197

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 198

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 198

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 199

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 199

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 200

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 200

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 201

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 201

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 202

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 202

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 203

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 203

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 204

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 204

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 205

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 205

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 206

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 206

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 207

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 207

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 208

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 208

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 209

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 209

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 210

<211> 18

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 210

gaccuguuuu gcuuuugu 18

<210> 211

<211> 18

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 211

gaccuguuuu gcuuuugu 18

<210> 212

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 212

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 213

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 213

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 214

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 214

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 215

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 215

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 216

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 216

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 217

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 217

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 218

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 218

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 219

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 219

ucuagaccug uuuugcuuuu gu 22

<210> 220

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 220

uucuagaccu guuuugcuuu ugu 23

<210> 221

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 221

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 222

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 222

uuuucuagac cuguuuugcu u 21

<210> 223

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 223

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 224

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 224

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 225

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 225

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 226

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 226

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 227

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 227

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 228

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 228

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 229

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 229

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 230

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 230

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 231

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 231

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 232

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 232

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 233

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 233

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 234

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 234

uccucguagu cgccguccuc guc 23

<210> 235

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 235

acggauccuu ggcgcagcgg ugg 23

<210> 236

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 236

uccacggauc cuuggcgcag cgg 23

<210> 237

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 237

uccuucagca ccaccacgua ggu 23

<210> 238

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 238

uggugaggua uccccggcgg gca 23

<210> 239

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 239

uuggugaggu aucccggcg ggc 23

<210> 240

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 240

ucuuggugag guaucccgg cgg 23

<210> 241

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 241

aucuugguga gguaucccg gcg 23

<210> 242

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 242

ugcaggaucu uggugaggua ucc 23

<210> 243

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 243

aagacaugca ggaucuuggu gag 23

<210> 244

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 244

uggaagacau gcaggaucuu ggu 23

<210> 245

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 245

auguagucga caugggcaa cuu 23

<210> 246

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 246

ucgauguagu cgacaugggg caa 23

<210> 247

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 247

uccucgaugu agucgacaug ggg 23

<210> 248

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 248

aguccuccuc gauguagucg aca 23

<210> 249

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 249

aggaguccuc cucgauguag ucg 23

<210> 250

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 250

agaggagucc uccucgaugu agu 23

<210> 251

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 251

agacagagga guccuccucg aug 23

<210> 252

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 252

aagacagagg aguccuccuc gau 23

<210> 253

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 253

ugguauucau ccgcccggua ccg 23

<210> 254

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 254

aggagauaca ccuccaccag gcu 23

<210> 255

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 255

uaggagauac accuccacca ggc 23

<210> 256

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 256

ucuaggagau acaccuccac cag 23

<210> 257

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 257

ugucuaggag auacaccucc acc 23

<210> 258

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 258

uggugucuag gagauacacc ucc 23

<210> 259

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 259

augcuggugu cuaggagaua cac 23

<210> 260

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 260

uaugcuggug ucuaggagau aca 23

<210> 261

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 261

uguaugcugg ugucuaggag aua 23

<210> 262

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 262

ucuguaugcu ggugucuagg aga 23

<210> 263

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 263

ucacucugua ugcugguguc uag 23

<210> 264

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 264

uggucacucu guaugcuggu guc 23

<210> 265

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 265

uuucccggug gucacucugu aug 23

<210> 266

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 266

auuucccggu ggucacucug uau 23

<210> 267

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 267

ucgauuuccc gguggucacu cug 23

<210> 268

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 268

augacccugc ccucgauuuc ccg 23

<210> 269

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 269

accaugaccc ugcccucgau uuc 23

<210> 270

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 270

agucggugac caugacccug ccc 23

<210> 271

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 271

aagucgguga ccaugacccu gcc 23

<210> 272

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 272

ucgaagucgg ugaccaugac ccu 23

<210> 273

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 273

ucucgaaguc ggugaccaug acc 23

<210> 274

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 274

uguggaagcg ggucccgucc ucc 23

<210> 275

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 275

ugucugugga agcggguccc guc 23

<210> 276

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 276

acuugcuggc cugucugugg aag 23

<210> 277

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 277

uggcaguuga gcacgcgcag gcu 23

<210> 278

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 278

uuggcaguug agcacgcgca ggc 23

<210> 279

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 279

uucccuuggc aguugagcac gcg 23

<210> 280

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 280

aacuccaggc cuaugagggu gcc 23

<210> 281

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 281

aaacuccagg ccuaugaggg ugc 23

<210> 282

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 282

uaaacuccag gccuaugagg gug 23

<210> 283

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 283

auaaacucca ggccuaugag ggu 23

<210> 284

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 284

aauaaacucc aggccuauga ggg 23

<210> 285

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 285

uccgaauaaa cuccaggccu aug 23

<210> 286

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 286

uuccgaauaa acuccaggcc uau 23

<210> 287

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 287

uuuccgaaua aacuccaggc cua 23

<210> 288

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 288

uuuuccgaau aaacuccagg ccu 23

<210> 289

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 289

uggcuuuucc gaauaaacuc cag 23

<210> 290

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 290

agcuggcuuu uccgaauaaa cuc 23

<210> 291

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 291

ugaccagcac gaccccagcc cuc 23

<210> 292

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 292

aaguugccgg cagcggugac cag 23

<210> 293

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 293

aguagaggca ggcaucgucc cgg 23

<210> 294

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 294

uccacacagc ggccaaaguu ggu 23

<210> 295

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 295

agagguccac acagcggcca aag 23

<210> 296

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 296

aagaggucca cacagcggcc aaa 23

<210> 297

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 297

aaagaggucc acacagcggc caa 23

<210> 298

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 298

uggggcaaag agguccacac agc 23

<210> 299

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 299

aggcaccaau gauguccucc ccu 23

<210> 300

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 300

acacaaagca ggugcugcag ucg 23

<210> 301

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 301

acagcaucau ggcugcaaug cca 23

<210> 302

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 302

uggaucaguc ucugccucaa cuc 23

<210> 303

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 303

aguggaucag ucucugccuc aac 23

<210> 304

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 304

aaguggauca gucucugccu caa 23

<210> 305

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 305

agaaguggau cagucucugc cuc 23

<210> 306

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 306

agagaagugg aucagucucu gcc 23

<210> 307

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 307

uuggcagaga aguggaucag ucu 23

<210> 308

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 308

aucuuuggca gagaagugga uca 23

<210> 309

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 309

ugguccucag ggaaccaggc cuc 23

<210> 310

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 310

accagguugg gggucaguac ccg 23

<210> 311

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 311

uccugcaaaa cagcugccaa ccu 23

<210> 312

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 312

aguccugcaa aacagcugcc aac 23

<210> 313

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 313

acaguccugc aaaacagcug cca 23

<210> 314

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 314

aagcguugug ggcccggcag acc 23

<210> 315

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 315

aaagcguugu gggcccggca gac 23

<210> 316

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 316

acccccaaaa gcguuguggg ccc 23

<210> 317

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 317

acacccucac ccccaaaagc guu 23

<210> 318

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 318

agacacccuc acccccaaaa gcg 23

<210> 319

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 319

uagacacccu cacccccaaa agc 23

<210> 320

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 320

uggcguagac acccucaccc cca 23

<210> 321

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 321

auggcguaga cacccucacc ccc 23

<210> 322

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 322

aauggcguag acacccucac ccc 23

<210> 323

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 323

uggcaauggc guagacaccc uca 23

<210> 324

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 324

accuggcaau ggcguagaca ccc 23

<210> 325

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 325

uggagcugug uggacgcugc agu 23

<210> 326

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 326

aguggacacg ggucccccaug cug 23

<210> 327

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 327

ucagcacagg cggcuugugg gug 23

<210> 328

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 328

uugggcugac cucguggccu cag 23

<210> 329

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 329

acugguuggg cugaccucgu ggc 23

<210> 330

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 330

aagcguggau gcuggccucc cug 23

<210> 331

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 331

auggcagcag gaagcgugga ugc 23

<210> 332

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 332

ugcuccuuga cuuugcauuc cag 23

<210> 333

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 333

ugcuccugag gggccgggau ucc 23

<210> 334

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 334

auuuuaaagc ucagccccag ccc 23

<210> 335

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 335

agggagcuuc cuggcaccuc cac 23

<210> 336

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 336

aauggugaaa ugccccacag uga 23

<210> 337

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 337

agaauccugc cuccuuggug gag 23

<210> 338

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 338

aagaauccug ccuccuuggu gga 23

<210> 339

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 339

aaagaauccu gccuccuugg ugg 23

<210> 340

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 340

aaugggaaga auccugccuc cuu 23

<210> 341

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 341

ucaugggaag aauccugccu ccu 23

<210> 342

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 342

agcuggagau gagggccauc agc 23

<210> 343

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 343

ugcuagaugc cauccagaaa gcu 23

<210> 344

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 344

uggcuagaug ccauccagaa agc 23

<210> 345

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 345

uuggcuagau gccauccaga aag 23

<210> 346

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 346

ucuggcuaga ugccauccag aaa 23

<210> 347

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 347

uucuggcuag augccaucca gaa 23

<210> 348

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 348

uuggcauaga gcagaguaaa ggu 23

<210> 349

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 349

ucuggcauag agcagaguaa agg 23

<210> 350

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 350

uagcacagcc uggcauagag cag 23

<210> 351

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 351

uaguggagcg gguuggcuga gac 23

<210> 352

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 352

uuaguggagc ggguuggcug aga 23

<210> 353

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 353

uugcugugug agcuuggcag gca 23

<210> 354

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 354

uuccugcugu gugagcuugg cag 23

<210> 355

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 355

uuuccugcug ugugagcuug gca 23

<210> 356

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 356

aguuccugcu gugugagcuu ggc 23

<210> 357

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 357

aaguuccugc ugugugagcu ugg 23

<210> 358

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 358

uaagaagagg cuuggcuuca gag 23

<210> 359

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 359

uuaagaagag gcuuggcuuc aga 23

<210> 360

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 360

aguaagaaga ggcuuggcuu cag 23

<210> 361

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 361

aaguaagaag aggcuuggcu uca 23

<210> 362

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 362

uuuccccuuc ccagccucac ugu 23

<210> 363

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 363

uguuccccuu cccagccuca cug 23

<210> 364

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 364

ucuguguucc ccuucccagc cuc 23

<210> 365

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 365

uccuggucug uguuccccuu ccc 23

<210> 366

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 366

uuccuggucu guguuccccu ucc 23

<210> 367

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 367

uuuccugguc uguguucccc uuc 23

<210> 368

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 368

agcuuccugg ucuguguucc ccu 23

<210> 369

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 369

uggugcucaa ggagggacag uug 23

<210> 370

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 370

ugcuugcuug gguggggcug gug 23

<210> 371

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 371

ugucugcuug cuuggguggg gcu 23

<210> 372

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 372

augucugcuu gcuugggugg ggc 23

<210> 373

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 373

aaugucugcu ugcuugggug ggg 23

<210> 374

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 374

aaaugucugc uugcuugggu ggg 23

<210> 375

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 375

uaaaugucug cuugcuuggg ugg 23

<210> 376

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 376

auaaaugucu gcuugcuugg gug 23

<210> 377

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 377

aauaaauguc ugcuugcuug ggu 23

<210> 378

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 378

agauaaaugu cugcuugcuu ggg 23

<210> 379

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 379

aagauaaaug ucugcuugcu ugg 23

<210> 380

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 380

aaagauaaau gucugcuugc uug 23

<210> 381

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 381

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 382

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 382

ucaaaagaua aaugucugcu ugc 23

<210> 383

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 383

uccaaaagau aaaugucugc uug 23

<210> 384

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 384

acccaaaaga uaaaugucug cuu 23

<210> 385

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 385

agacccaaaa gauaaauguc ugc 23

<210> 386

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 386

aagacccaaa agauaaaugu cug 23

<210> 387

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 387

acagacccaa aagauaaaug ucu 23

<210> 388

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 388

aggacagacc caaaagauaa aug 23

<210> 389

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 389

aaggacagac ccaaaagaua aau 23

<210> 390

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 390

agaggacaga cccaaaagau aaa 23

<210> 391

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 391

aagaggacag acccaaaaga uaa 23

<210> 392

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 392

agagaggaca gacccaaaag aua 23

<210> 393

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 393

acagagagga cagacccaaa aga 23

<210> 394

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 394

aacagagagg acagacccaa aag 23

<210> 395

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 395

aaacagagag gacagaccca aaa 23

<210> 396

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 396

ucaacagaga ggacagaccc aaa 23

<210> 397

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 397

ugcaacagag aggacagacc caa 23

<210> 398

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 398

aggcaacaga gaggacagac cca 23

<210> 399

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 399

aaggcaacag agaggacaga ccc 23

<210> 400

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 400

aaaggcaaca gagaggacag acc 23

<210> 401

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 401

aaaaggcaac agagaggaca gac 23

<210> 402

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 402

aaaaaggcaa cagagaggac aga 23

<210> 403

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 403

uaaaaaggca acagagagga cag 23

<210> 404

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 404

aagcaaaaca ggucuagaaa agu 23

<210> 405

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 405

aaagcaaaac aggucuagaa aag 23

<210> 406

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 406

aaaagcaaaa caggucuaga aaa 23

<210> 407

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 407

aaaaagcaaa acaggucuag aaa 23

<210> 408

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 408

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 409

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 409

uacaaaagca aaacaggucu aga 23

<210> 410

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 410

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 411

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 411

acaaaagcaa aacaggucau a 21

<210> 412

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 412

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 413

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 413

aaauaucuuc aaguuacaaa agc 23

<210> 414

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 414

uaaauaucuu caaguuacaa aag 23

<210> 415

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 415

auaaauaucu ucaaguuaca aaa 23

<210> 416

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 416

aauaaauauc uucaaguuac aaa 23

<210> 417

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 417

aaauaaauau cuucaaguua caa 23

<210> 418

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 418

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 419

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 419

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 420

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 420

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 421

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 421

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 422

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 422

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 423

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 423

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 424

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 424

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 425

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 425

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 426

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 426

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 427

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 427

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 428

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 428

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 429

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 429

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 430

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 430

acaaaagcaa aacaggucu 19

<210> 431

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 431

acaaaagcaa aacaggucu 19

<210> 432

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 432

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 433

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 433

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 434

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 434

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 435

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 435

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 436

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 436

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 437

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 437

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 438

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 438

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 439

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 439

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 440

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 440

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 441

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 441

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 442

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 442

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 443

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 443

aagcaaaaca ggucuagaaa agu 23

<210> 444

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 444

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 445

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 445

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 446

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 446

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 447

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 447

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 448

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 448

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 449

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 449

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 450

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 450

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 451

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 451

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 452

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 452

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 453

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 453

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 454

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 454

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 455

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 455

cgaggacggc gacuacgagg a 21

<210> 456

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 456

gccggggaua ccucaccaag a 21

<210> 457

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 457

gccccauguc gacuacaucg a 21

<210> 458

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 458

ccugguggag guguaucucc u 21

<210> 459

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 459

uccuagacac cagcauacag a 21

<210> 460

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 460

gcagggucau ggucaccgac u 21

<210> 461

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 461

ccugcgcgug cucaacugcc a 21

<210> 462

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 462

uaggccugga guuuauucgg a 21

<210> 463

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 463

gggacgaugc cugccucuac u 21

<210> 464

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 464

gcauugcagc caugaugcug u 21

<210> 465

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 465

ggccugguuc ccugaggacc a 21

<210> 466

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 466

cgcuuuuggg ggugagggug u 21

<210> 467

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 467

uuuucuagac cuguuuugcu u 21

<210> 468

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 468

ccggggauac cucaccaaga u 21

<210> 469

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 469

ccaugucgac uacaucgagg a 21

<210> 470

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 470

cugguggagg uguaucuccu a 21

<210> 471

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 471

agacaccagc auacagagug a 21

<210> 472

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 472

cagggucaug gucaccgacu u 21

<210> 473

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 473

cugcgcgugc ucaacugcca a 21

<210> 474

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 474

aggccuggag uuuauucgga a 21

<210> 475

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 475

caacuuuggc cgcugugugg a 21

<210> 476

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 476

guugaggcag agacugaucc a 21

<210> 477

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 477

gguacugacc cccaaccugg u 21

<210> 478

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 478

cuuuuggggg ugaggguguc u 21

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 479

accgcugcgc caaggauccg u 21

<210> 480

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 480

ucgacuacau cgaggaggac u 21

<210> 481

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 481

gguggaggug uaucuccuag a 21

<210> 482

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 482

caccagcaua cagagugacc a 21

<210> 483

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 483

ggucaugguc accgacuucg a 21

<210> 484

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 484

cgugcucaac ugccaaggga a 21

<210> 485

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 485

ggccuggagu uuauucggaa a 21

<210> 486

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 486

uuggccgcug uguggaccuc u 21

<210> 487

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 487

ugaggcagag acugauccac u 21

<210> 488

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 488

guuggcagcu guuuugcagg a 21

<210> 489

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 489

uuuugggggu gagggugucu a 21

<210> 490

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 490

gcugcgccaa ggauccgugg a 21

<210> 491

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 491

auaccucacc aagauccugc a 21

<210> 492

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 492

acuacaucga ggaggacucc u 21

<210> 493

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 493

uggaggugua ucuccuagac a 21

<210> 494

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 494

uacagaguga ccaccgggaa a 21

<210> 495

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 495

ucauggucac cgacuucgag a 21

<210> 496

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 496

cacccucaua ggccuggagu u 21

<210> 497

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 497

gccuggaguu uauucggaaa a 21

<210> 498

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 498

uggccgcugu guggaccucu u 21

<210> 499

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 499

gaggcagaga cugauccacu u 21

<210> 500

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 500

uggcagcugu uuugcaggac u 21

<210> 501

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 501

ggggugaggg ugucuacgcc a 21

<210> 502

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 502

caccaagauc cugcaugucu u 21

<210> 503

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 503

uacaucgagg aggacuccuc u 21

<210> 504

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 504

agguguaucu ccuagacacc a 21

<210> 505

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 505

acagagugac caccgggaaa u 21

<210> 506

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 506

aggacgggac ccgcuuccac a 21

<210> 507

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 507

acccucauag gccuggaguu u 21

<210> 508

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 508

ggaguuuauu cggaaaagcc a 21

<210> 509

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 509

ggccgcugug uggaccucuu u 21

<210> 510

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 510

ggcagagacu gauccacuuc u 21

<210> 511

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 511

gcagcuguuu ugcaggacug u 21

<210> 512

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 512

gggugagggu gucuacgcca u 21

<210> 513

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 513

cuacguggug gugcugaagg a 21

<210> 514

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 514

caagauccug caugucuucc a 21

<210> 515

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 515

ucgaggagga cuccucuguc u 21

<210> 516

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 516

guaucuccua gacaccagca u 21

<210> 517

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 517

gagugaccac cgggaaaucg a 21

<210> 518

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 518

cgggacccgc uuccacagac a 21

<210> 519

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 519

cccucauagg ccuggaguuu a 21

<210> 520

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 520

guuuauucgg aaaagccagc u 21

<210> 521

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 521

uguguggacc ucuuugcccc a 21

<210> 522

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 522

cagagacuga uccacuucuc u 21

<210> 523

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 523

ucugccgggc ccacaacgcu u 21

<210> 524

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 524

ggugagggug ucuacgccau u 21

<210> 525

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 525

cccgccgggg auaccucacc a 21

<210> 526

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 526

cgaggaggac uccucugucu u 21

<210> 527

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 527

uaucuccuag acaccagcau a 21

<210> 528

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 528

ggaaaucgag ggcaggguca u 21

<210> 529

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 529

uccacagaca ggccagcaag u 21

<210> 530

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 530

ccucauaggc cuggaguuua u 21

<210> 531

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 531

gggcuggggu cgugcugguc a 21

<210> 532

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 532

gggaggacau cauuggugcc u 21

<210> 533

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 533

acugauccac uucucugcca a 21

<210> 534

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 534

cugccgggcc cacaacgcuu u 21

<210> 535

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 535

aggugucua cgccauugcc a 21

<210> 536

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 536

ccgccgggga uaccucacca a 21

<210> 537

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 537

guugccccau gucgacuaca u 21

<210> 538

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 538

guaccgggcg gaugaauacc a 21

<210> 539

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 539

ucuccuagac accagcauac a 21

<210> 540

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 540

aaucgagggc agggucaugg u 21

<210> 541

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 541

cucauaggcc uggaguuuau u 21

<210> 542

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 542

ggucaccgcu gccggcaacu u 21

<210> 543

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 543

acugcagcac cugcuuugug u 21

<210> 544

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 544

auccacuucu cugccaaaga u 21

<210> 545

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 545

gcccacaacg cuuuuggggg u 21

<210> 546

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 546

gugucuacgc cauugccagg u 21

<210> 547

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 547

ggaaugcaaa gucaaggagc a 21

<210> 548

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 548

ugauggcccu caucuccagc u 21

<210> 549

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 549

cugaagccaa gccucuucuu a 21

<210> 550

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 550

acugucccuc cuugagcacc a 21

<210> 551

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 551

caagcaagca gacauuuauc u 21

<210> 552

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 552

uaucuuuugg gucuguccuc u 21

<210> 553

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 553

uguccucucu guugccuuuu u 21

<210> 554

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 554

uuguaacuug aagauauuua u 21

<210> 555

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 555

cuuuacucug cucuaugcca a 21

<210> 556

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 556

aggggaacac agaccaggaa a 21

<210> 557

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 557

uugggucugu ccucucuguu u 21

<210> 558

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 558

ugcagcgucc acacagcucc a 21

<210> 559

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 559

aaucccggcc ccucaggagc a 21

<210> 560

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 560

uuucuggaug gcaucuagcc a 21

<210> 561

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 561

gaagccaagc cucuucuuac u 21

<210> 562

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 562

ccagccccac ccaagcaagc a 21

<210> 563

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 563

aagcaagcag acauuuaucu u 21

<210> 564

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 564

ucuuuugggu cuguccucuc u 21

<210> 565

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 565

guccucucug uugccuuuuu a 21

<210> 566

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 566

uguaacuuga agauauuuau u 21

<210> 567

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 567

uuuacucugc ucuaugccag a 21

<210> 568

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 568

ccaagcaagc agacauuuau u 21

<210> 569

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 569

ugggucuguc cucucuguug a 21

<210> 570

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 570

gcauggggac ccguguccac u 21

<210> 571

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 571

ucuggauggc aucuagccag a 21

<210> 572

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 572

aagccaagcc ucuucuuacu u 21

<210> 573

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 573

ccccacccaa gcaagcagac a 21

<210> 574

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 574

agcaagcaga cauuuaucuu u 21

<210> 575

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 575

uuuuggguu guccucucug u 21

<210> 576

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 576

uuucuagacc uguuuugcuu u 21

<210> 577

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 577

accaaggagg caggauucuu u 21

<210> 578

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 578

ucagccaacc cgcuccacua a 21

<210> 579

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 579

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 580

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 580

gggucugucc ucucuguugc a 21

<210> 581

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 581

cccacaagcc gccugugcug a 21

<210> 582

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 582

gcuggggcug agcuuuaaaa u 21

<210> 583

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 583

gcucuaugcc aggcugugcu a 21

<210> 584

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 584

gugaggcugg gaaggggaac a 21

<210> 585

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 585

cccacccaag caagcagaca u 21

<210> 586

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 586

gcagacauuu aucuuuuggg u 21

<210> 587

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 587

uuugggucug uccucucugu u 21

<210> 588

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 588

uucuagaccu guuuugcuuu u 21

<210> 589

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 589

ggaggcagga uucuucccau u 21

<210> 590

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 590

ccugccaagc ucacacagca a 21

<210> 591

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 591

aagcagacau uuaucuuuug a 21

<210> 592

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 592

ucuagaccug uuuugcuuuu u 21

<210> 593

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 593

gaggccacga ggucagccca a 21

<210> 594

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 594

ggaggugcca ggaagcuccc u 21

<210> 595

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 595

cucagccaac ccgcuccacu a 21

<210> 596

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 596

ggcugggaag gggaacacag a 21

<210> 597

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 597

ccacccaagc aagcagacau u 21

<210> 598

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 598

agacauuuau cuuuuggguc u 21

<210> 599

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 599

ggucuguccu cucuguugcc u 21

<210> 600

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 600

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 601

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 601

gaggcaggau ucuucccaug a 21

<210> 602

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 602

ccaagcucac acagcaggaa a 21

<210> 603

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 603

agcagacauu uaucuuuugg a 21

<210> 604

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 604

guaacuugaa gauauuuauu u 21

<210> 605

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 605

cacgagguca gcccaaccag u 21

<210> 606

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 606

acuguggggc auuucaccau u 21

<210> 607

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 607

gaaggggaac acagaccagg a 21

<210> 608

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 608

cacccaagca agcagacauu u 21

<210> 609

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 609

acauuuaucu uuugggucug u 21

<210> 610

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 610

gucuguccuc ucuguugccu u 21

<210> 611

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 611

uagaccuguu uugcuuuugu a 21

<210> 612

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 612

cuuucuggau ggcaucuagc a 21

<210> 613

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 613

aagcucacac agcaggaacu u 21

<210> 614

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 614

gacauuuauc uuuugggucu u 21

<210> 615

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 615

uuuucuagac cuguuuugcu u 21

<210> 616

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 616

gggaggccag cauccacgcu u 21

<210> 617

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 617

ccaccaagga ggcaggauuc u 21

<210> 618

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 618

gccaagcuca cacagcagga a 21

<210> 619

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 619

aaggggaaca cagaccagga a 21

<210> 620

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 620

acccaagcaa gcagacauuu a 21

<210> 621

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 621

uuuaucuuuu gggucugucc u 21

<210> 622

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 622

ucuguccucu cuguugccuu u 21

<210> 623

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 623

uuuuguaacu ugaagauauu u 21

<210> 624

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 624

uucuggaugg caucuagcca a 21

<210> 625

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 625

ugaagccaag ccucuucuua a 21

<210> 626

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 626

uuaucuuuug ggucuguccu u 21

<210> 627

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 627

uuuucuagac cuguuuugcu u 21

<210> 628

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 628

auccacgcuu ccugcugcca u 21

<210> 629

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 629

caccaaggag gcaggauucu u 21

<210> 630

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 630

caagcucaca cagcaggaac u 21

<210> 631

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 631

gggaacacag accaggaagc u 21

<210> 632

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 632

cccaagcaag cagacauuua u 21

<210> 633

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 633

cuguccucuc uguugccuuu u 21

<210> 634

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 634

uuuguaacuu gaagauauuu a 21

<210> 635

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 635

cuggauggca ucuagccaga a 21

<210> 636

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 636

agugaggcug ggaaggggaa a 21

<210> 637

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 637

aucuuuuggg ucuguccucu u 21

<210> 638

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 638

cacuuacgcu gaguacuucg a 21

<210> 639

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 639

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 640

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 640

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 641

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 641

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 642

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 642

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 643

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 643

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 644

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 644

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 645

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 645

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 646

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 646

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 647

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 647

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 648

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 648

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 649

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 649

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 650

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 650

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 651

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 651

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 652

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 652

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 653

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 653

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 654

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 654

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 655

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 655

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 656

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 656

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 657

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 657

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 658

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 658

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 659

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 659

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 660

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 660

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 661

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 661

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 662

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 662

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 663

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 663

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 664

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 664

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 665

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 665

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 666

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 666

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 667

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 667

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 668

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 668

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 669

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 669

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 670

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 670

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 671

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223>/nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 671

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 672

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 672

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 673

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 673

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 674

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 674

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 675

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 675

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 676

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 676

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 677

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 677

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 678

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 678

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 679

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 679

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 680

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 680

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 681

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 681

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 682

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 682

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 683

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 683

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 684

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 684

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 685

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 685

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 686

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 686

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 687

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 687

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 688

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 688

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 689

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 689

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 690

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 690

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 691

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 691

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 692

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 692

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 693

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 693

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 694

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 694

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 695

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 695

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 696

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 696

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 697

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 697

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 698

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 698

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 699

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 699

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 700

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 700

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 701

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 701

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 702

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 702

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 703

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 703

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 704

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 704

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 705

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 705

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 706

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 706

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 707

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 707

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 708

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 708

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 709

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 709

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 710

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 710

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 711

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 711

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 712

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 712

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 713

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 713

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 714

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 714

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 715

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 715

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 716

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 716

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 717

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 717

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 718

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 718

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 719

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 719

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 720

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 720

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 721

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 721

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 722

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 722

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 723

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 723

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 724

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 724

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 725

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 725

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 726

<211> 18

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 726

gaccuguuuu gcuuuugu 18

<210> 727

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 727

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 728

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 728

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 729

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 729

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 730

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 730

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 731

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 731

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 732

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 732

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 733

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 733

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 734

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 734

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 735

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 735

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 736

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 736

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 737

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 737

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 738

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 738

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 739

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 739

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 740

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 740

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 741

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 741

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 742

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 742

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 743

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 743

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 744

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 744

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 745

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 745

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 746

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 746

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 747

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 747

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 748

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 748

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 749

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 749

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 750

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 750

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 751

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 751

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 752

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 752

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 753

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 753

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 754

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 754

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 755

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 755

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 756

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 756

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 757

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 757

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 758

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 758

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 759

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 759

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 760

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 760

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 761

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 761

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 762

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 762

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 763

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 763

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 764

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 764

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 765

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 765

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 766

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 766

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 767

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 767

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 768

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 768

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 769

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 769

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 770

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 770

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 771

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 771

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 772

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 772

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 773

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 773

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 774

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 774

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 775

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 775

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 776

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 776

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 777

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 777

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 778

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 778

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 779

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 779

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 780

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 780

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 781

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 781

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 782

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 782

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 783

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 783

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 784

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 784

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 785

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 785

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 786

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 786

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 787

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 787

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 788

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 788

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 789

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 789

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 790

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 790

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 791

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 791

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 792

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 792

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 793

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 793

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 794

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 794

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 795

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 795

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 796

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 796

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 797

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 797

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 798

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 798

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 799

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 799

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 800

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 800

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 801

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 801

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 802

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 802

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 803

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 803

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 804

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 804

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 805

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 805

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 806

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 806

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 807

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 807

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 808

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 808

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 809

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 809

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 810

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 810

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 811

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 811

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 812

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 812

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 813

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 813

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 814

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 814

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 815

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 815

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 816

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 816

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 817

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 817

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 818

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 818

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 819

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 819

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 820

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 820

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 821

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 821

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 822

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 822

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 823

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 823

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 824

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 824

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 825

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 825

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 826

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 826

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 827

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 827

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 828

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 828

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 829

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 829

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 830

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 830

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 831

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 831

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 832

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 832

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 833

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 833

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 834

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 834

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 835

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 835

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 836

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 836

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 837

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 837

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 838

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 838

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 839

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 839

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 840

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 840

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 841

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 841

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 842

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 842

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 843

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 843

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 844

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 844

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 845

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 845

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 846

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 846

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 847

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 847

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 848

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 848

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 849

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 849

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 850

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 850

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 851

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 851

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 852

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 852

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 853

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 853

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 854

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 854

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 855

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 855

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 856

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 856

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 857

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 857

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 858

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 858

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 859

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 859

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 860

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 860

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 861

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 861

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 862

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione di molecola di DNA/RNA combinata: Oligonucleotide sintetico”

<400> 862

ctagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 863

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione di molecola di DNA/RNA combinata: Oligonucleotide sintetico”

<400> 863

ctagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 864

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 864

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 865

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 865

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 866

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 866

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 867

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 867

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 868

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 868

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 869

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 869

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 870

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 870

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 871

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 871

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 872

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 872

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 873

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 873

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 874

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 874

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 875

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 875

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 876

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 876

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 877

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 877

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 878

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 878

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 879

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 879

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 880

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 880

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 881

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 881

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 882

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 882

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 883

<211> 18

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 883

gaccuguuuu gcuuuugu 18

<210> 884

<211> 18

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 884

gaccuguuuu gcuuuugu 18

<210> 885

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 885

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 886

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 886

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 887

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 887

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 888

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 888

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 889

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 889

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 890

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 890

uagaccuguu uugcuuuugu 20

<210> 891

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 891

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 892

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 892

ucuagaccug uuuugcuuuu gu 22

<210> 893

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 893

uucuagaccu guuuugcuuu ugu 23

<210> 894

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 894

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 895

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 895

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 896

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 896

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 897

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 897

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 898

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 898

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 899

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 899

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 900

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 900

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 901

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 901

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 902

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 902

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 903

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 903

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 904

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 904

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 905

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 905

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 906

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 906

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 907

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 907

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 908

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 908

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 909

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 909

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 910

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 910

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 911

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 911

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 912

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 912

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 913

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 913

uuuucuagac cuguuuugcu u 21

<210> 914

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 914

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 915

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 915

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 916

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 916

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 917

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 917

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 918

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 918

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 919

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 919

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 920

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 920

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 921

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 921

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 922

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 922

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 923

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 923

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 924

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 924

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 925

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 925

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 926

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 926

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 927

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 927

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 928

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 928

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 929

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 929

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 930

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 930

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 931

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 931

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 932

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 932

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 933

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 933

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 934

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 934

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 935

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 935

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 936

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 936

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 937

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 937

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 938

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 938

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 939

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 939

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 940

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 940

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 941

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 941

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 942

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione di molecola di DNA/RNA combinata: Oligonucleotide sintetico”

<400> 942

cuagaccugu uuugctuuug u 21

<210> 943

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 943

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 944

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione di molecola di DNA/RNA combinata: Oligonucleotide sintetico”

<400> 944

cuagaccugu uuugcutuug u 21

<210> 945

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione di molecola di DNA/RNA combinata: Oligonucleotide sintetico”

<400> 945

cuagaccugu uuugcuutug u 21

<210> 946

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 946

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 947

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione di molecola di DNA/RNA combinata: Oligonucleotide sintetico”

<400> 947

cuagaccugu uuugcuuutg u 21

<210> 948

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 948

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 949

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 949

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 950

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione di molecola di DNA/RNA combinata: Oligonucleotide sintetico”

<400> 950

cuagaccugu uuugcuuuug t 21

<210> 951

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 951

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 952

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 952

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 953

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 953

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 954

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 954

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 955

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 955

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 956

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 956

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 957

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 957

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 958

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 958

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 959

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 959

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 960

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 960

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 961

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 961

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 962

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 962

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 963

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 963

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 964

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 964

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 965

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 965

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 966

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 966

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 967

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 967

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 968

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 968

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 969

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 969

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 970

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 970

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 971

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 971

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 972

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 972

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 973

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 973

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 974

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 974

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 975

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 975

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 976

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 976

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 977

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 977

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 978

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 978

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 979

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 979

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 980

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 980

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 981

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 981

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 982

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 982

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 983

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 983

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 984

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 984

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 985

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 985

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 986

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 986

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 987

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 987

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 988

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 988

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 989

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 989

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 990

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 990

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 991

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 991

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 992

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 992

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 993

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 993

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 994

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 994

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 995

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 995

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 996

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 996

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 997

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 997

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 998

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 998

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 999

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 999

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1000

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1000

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1001

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1001

cuagaccugu uuuguuuuug u 21

<210> 1002

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1002

cuagaccugu uuucuuuuu 19

<210> 1003

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1003

cuagaccugu uuucuuuuu 19

<210> 1004

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1004

cuagaccugu uuucuuuuu 19

<210> 1005

<211> 18

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1005

cuaaccuguu uucuuuuu 18

<210> 1006

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1006

uccucguagu cgccguccuc guc 23

<210> 1007

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1007

ucuuggugag guaucccgg cgg 23

<210> 1008

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1008

ucgauguagu cgacaugggg caa 23

<210> 1009

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1009

aggagauaca ccuccaccag gcu 23

<210> 1010

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1010

ucuguaugcu ggugucuagg aga 23

<210> 1011

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1011

agucggugac caugacccug ccc 23

<210> 1012

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1012

uggcaguuga gcacgcgcag gcu 23

<210> 1013

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1013

uccgaauaaa cuccaggccu aug 23

<210> 1014

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1014

aguagaggca ggcaucgucc cgg 23

<210> 1015

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1015

acagcaucau ggcugcaaug cca 23

<210> 1016

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1016

ugguccucag ggaaccaggc cuc 23

<210> 1017

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1017

acacccucac ccccaaaagc guu 23

<210> 1018

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1018

aagcaaaaca ggucuagaaa agu 23

<210> 1019

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1019

aucuugguga gguauccccg gcg 23

<210> 1020

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1020

uccucgaugu agucgacaug ggg 23

<210> 1021

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1021

uaggagauac accuccacca ggc 23

<210> 1022

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1022

ucacucugua ugcugguguc uag 23

<210> 1023

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1023

aagucgguga ccaugacccu gcc 23

<210> 1024

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1024

uuggcaguug agcacgcgca ggc 23

<210> 1025

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1025

uuccgaauaa acuccaggcc uau 23

<210> 1026

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1026

uccacacagc ggccaaaguu ggu 23

<210> 1027

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1027

uggaucaguc ucugccucaa cuc 23

<210> 1028

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1028

accagguugg gggucaguac ccg 23

<210> 1029

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1029

agacacccuc acccccaaaa gcg 23

<210> 1030

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1030

acggauccuu ggcgcagcgg ugg 23

<210> 1031

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1031

aguccuccuc gauguagucg aca 23

<210> 1032

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1032

ucuaggagau acaccuccac cag 23

<210> 1033

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1033

uggucacucu guaugcuggu guc 23

<210> 1034

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1034

ucgaagucgg ugaccaugac ccu 23

<210> 1035

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1035

uucccuuggc aguugagcac gcg 23

<210> 1036

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1036

uuuccgaaua aacuccaggc cua 23

<210> 1037

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1037

agagguccac acagcggcca aag 23

<210> 1038

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1038

aguggaucag ucucugccuc aac 23

<210> 1039

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1039

uccugcaaaa cagcugccaa ccu 23

<210> 1040

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1040

uagacacccu cacccccaaa agc 23

<210> 1041

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1041

uccacggauc cuuggcgcag cgg 23

<210> 1042

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1042

ugcaggaucu uggugaggua ucc 23

<210> 1043

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1043

aggaguccuc cucgauguag ucg 23

<210> 1044

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1044

ugucuaggag auacaccucc acc 23

<210> 1045

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1045

uuucccggug gucacucugu aug 23

<210> 1046

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1046

ucucgaaguc ggugaccaug acc 23

<210> 1047

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1047

aacuccaggc cuaugagggu gcc 23

<210> 1048

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1048

uuuuccgaau aaacuccagg ccu 23

<210> 1049

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1049

aagaggucca cacagcggcc aaa 23

<210> 1050

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1050

aaguggauca gucucugccu caa 23

<210> 1051

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1051

aguccugcaa aacagcugcc aac 23

<210> 1052

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1052

uggcguagac acccucaccc cca 23

<210> 1053

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1053

aagacaugca ggaucuuggu gag 23

<210> 1054

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1054

agaggagucc uccucgaugu agu 23

<210> 1055

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1055

uggugucuag gagauacacc ucc 23

<210> 1056

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1056

auuucccggu ggucacucug uau 23

<210> 1057

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1057

uguggaagcg ggucccgucc ucc 23

<210> 1058

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1058

aaacuccagg ccuaugaggg ugc 23

<210> 1059

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1059

uggcuuuucc gaauaaacuc cag 23

<210> 1060

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1060

aaagaggucc acacagcggc caa 23

<210> 1061

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1061

agaaguggau cagucucugc cuc 23

<210> 1062

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1062

acaguccugc aaaacagcug cca 23

<210> 1063

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1063

auggcguaga cacccucacc ccc 23

<210> 1064

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1064

uccuucagca ccaccacgua ggu 23

<210> 1065

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1065

uggaagacau gcaggaucuu ggu 23

<210> 1066

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1066

agacagagga guccuccucg aug 23

<210> 1067

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1067

augcuggugu cuaggagaua cac 23

<210> 1068

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1068

ucgauuuccc gguggucacu cug 23

<210> 1069

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1069

ugucugugga agcggguccc guc 23

<210> 1070

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1070

uaaacuccag gccuaugagg gug 23

<210> 1071

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1071

agcuggcuuu uccgaauaaa cuc 23

<210> 1072

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1072

uggggcaaag agguccacac agc 23

<210> 1073

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1073

agagaagugg aucagucucu gcc 23

<210> 1074

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1074

aagcguugug ggcccggcag acc 23

<210> 1075

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1075

aauggcguag acacccucac ccc 23

<210> 1076

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1076

uggugaggua uccccggcgg gca 23

<210> 1077

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1077

aagacagagg aguccuccuc gau 23

<210> 1078

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1078

uaugcuggug ucuaggagau aca 23

<210> 1079

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1079

augacccugc ccucgauuuc ccg 23

<210> 1080

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1080

acuugcuggc cugucugugg aag 23

<210> 1081

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1081

auaaacucca ggccuaugag ggu 23

<210> 1082

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1082

ugaccagcac gaccccagcc cuc 23

<210> 1083

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1083

aggcaccaau gauguccucc ccu 23

<210> 1084

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1084

uuggcagaga aguggaucag ucu 23

<210> 1085

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1085

aaagcguugu gggcccggca gac 23

<210> 1086

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1086

uggcaauggc guagacaccc uca 23

<210> 1087

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1087

uuggugaggu aucccggcg ggc 23

<210> 1088

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1088

auguagucga caugggcaa cuu 23

<210> 1089

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1089

ugguauucau ccgcccggua ccg 23

<210> 1090

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1090

uguaugcugg ugucuaggag aua 23

<210> 1091

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1091

accaugaccc ugcccucgau uuc 23

<210> 1092

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1092

aauaaacucc aggccuauga ggg 23

<210> 1093

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1093

aaguugccgg cagcggugac cag 23

<210> 1094

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1094

acacaaagca ggugcugcag ucg 23

<210> 1095

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1095

aucuuuggca gagaagugga uca 23

<210> 1096

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1096

acccccaaaa gcguuguggg ccc 23

<210> 1097

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1097

accuggcaau ggcguagaca ccc 23

<210> 1098

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1098

ugcuccuuga cuuugcauuc cag 23

<210> 1099

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1099

agcuggagau gagggccauc agc 23

<210> 1100

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1100

uaagaagagg cuuggcuuca gag 23

<210> 1101

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1101

uggugcucaa ggagggacag uug 23

<210> 1102

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1102

agauaaaugu cugcuugcuu ggg 23

<210> 1103

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1103

agaggacaga cccaaaagau aaa 23

<210> 1104

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1104

aaaaaggcaa cagagaggac aga 23

<210> 1105

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1105

auaaauaucu ucaaguuaca aaa 23

<210> 1106

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1106

uuggcauaga gcagaguaaa ggu 23

<210> 1107

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1107

uuuccugguc uguguucccc uuc 23

<210> 1108

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1108

aaacagagag gacagaccca aaa 23

<210> 1109

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1109

uggagcugug uggacgcugc agu 23

<210> 1110

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1110

ugcuccugag gggccgggau ucc 23

<210> 1111

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1111

uggcuagaug ccauccagaa agc 23

<210> 1112

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1112

aguaagaaga ggcuuggcuu cag 23

<210> 1113

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1113

ugcuugcuug gguggggcug gug 23

<210> 1114

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1114

aagauaaaug ucugcuugcu ugg 23

<210> 1115

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1115

agagaggaca gacccaaaag aua 23

<210> 1116

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1116

uaaaaaggca acagagagga cag 23

<210> 1117

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1117

aauaaauauc uucaaguuac aaa 23

<210> 1118

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1118

ucuggcauag agcagaguaa agg 23

<210> 1119

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1119

aauaaauguc ugcuugcuug ggu 23

<210> 1120

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1120

ucaacagaga ggacagaccc aaa 23

<210> 1121

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1121

aguggacacg ggucccccaug cug 23

<210> 1122

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1122

ucuggcuaga ugccauccag aaa 23

<210> 1123

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1123

aaguaagaag aggcuuggcu uca 23

<210> 1124

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1124

ugucugcuug cuuggguggg gcu 23

<210> 1125

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1125

aaagauaaau gucugcuugc uug 23

<210> 1126

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1126

acagagagga cagacccaaa aga 23

<210> 1127

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1127

aaagcaaaac aggucuagaa aag 23

<210> 1128

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1128

aaagaauccu gccuccuugg ugg 23

<210> 1129

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1129

uuaguggagc ggguuggcug aga 23

<210> 1130

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1130

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1131

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1131

ugcaacagag aggacagacc caa 23

<210> 1132

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1132

ucagcacagg cggcuugugg gug 23

<210> 1133

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1133

auuuuaaagc ucagccccag ccc 23

<210> 1134

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1134

uagcacagcc uggcauagag cag 23

<210> 1135

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1135

uguuccccuu cccagccuca cug 23

<210> 1136

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1136

augucugcuu gcuugggugg ggc 23

<210> 1137

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1137

acccaaaaga uaaaugucug cuu 23

<210> 1138

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1138

aacagagagg acagacccaa aag 23

<210> 1139

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1139

aaaagcaaaa caggucuaga aaa 23

<210> 1140

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1140

aaugggaaga auccugccuc cuu 23

<210> 1141

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1141

uugcugugug agcuuggcag gca 23

<210> 1142

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1142

ucaaaagaua aaugucugcu ugc 23

<210> 1143

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1143

aaaaagcaaa acaggucuag aaa 23

<210> 1144

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1144

uugggcugac cucguggccu cag 23

<210> 1145

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1145

agggagcuuc cuggcaccuc cac 23

<210> 1146

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1146

uaguggagcg gguuggcuga gac 23

<210> 1147

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1147

ucuguguucc ccuucccagc cuc 23

<210> 1148

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1148

aaugucugcu ugcuugggug ggg 23

<210> 1149

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1149

agacccaaaa gauaaauguc ugc 23

<210> 1150

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1150

aggcaacaga gaggacagac cca 23

<210> 1151

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1151

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1152

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1152

ucaugggaag aauccugccu ccu 23

<210> 1153

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1153

uuuccugcug ugugagcuug gca 23

<210> 1154

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1154

uccaaaagau aaaugucugc uug 23

<210> 1155

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1155

aaauaaauau cuucaaguua caa 23

<210> 1156

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1156

acugguuggg cugaccucgu ggc 23

<210> 1157

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1157

aauggugaaa ugccccacag uga 23

<210> 1158

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1158

uccuggucug uguuccccuu ccc 23

<210> 1159

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1159

aaaugucugc uugcuuggguu ggg 23

<210> 1160

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1160

acagacccaa aagauaaaug ucu 23

<210> 1161

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1161

aaggcaacag agaggacaga ccc 23

<210> 1162

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1162

uacaaaagca aaacaggucu aga 23

<210> 1163

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1163

ugcuagaugc cauccagaaa gcu 23

<210> 1164

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1164

aaguuccugc ugugugagcu ugg 23

<210> 1165

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1165

aagacccaaa agauaaaugu cug 23

<210> 1166

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1166

aagcaaaaca ggucuagaaa agu 23

<210> 1167

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1167

aagcguggau gcuggccucc cug 23

<210> 1168

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1168

agaauccugc cuccuuggug gag 23

<210> 1169

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1169

uuccugcugu gugagcuugg cag 23

<210> 1170

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1170

uuccuggucu guguuccccu ucc 23

<210> 1171

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1171

uaaaugucug cuugcuuggg ugg 23

<210> 1172

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1172

aggacagacc caaaagauaa aug 23

<210> 1173

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1173

aaaggcaaca gagaggacag acc 23

<210> 1174

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1174

aaauaucuuc aaguuacaaa agc 23

<210> 1175

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1175

uuggcuagau gccauccaga aag 23

<210> 1176

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1176

uuaagaagag gcuuggcuuc aga 23

<210> 1177

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1177

aaggacagac ccaaaagaua aau 23

<210> 1178

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1178

aagcaaaaca ggucuagaaa agu 23

<210> 1179

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1179

auggcagcag gaagcgugga ugc 23

<210> 1180

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1180

aagaauccug ccuccuuggu gga 23

<210> 1181

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1181

aguuccugcu gugugagcuu ggc 23

<210> 1182

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1182

agcuuccugg ucuguguucc ccu 23

<210> 1183

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1183

auaaaugucu gcuugcuugg gug 23

<210> 1184

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1184

aaaaggcaac agagaggaca gac 23

<210> 1185

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1185

uaaauaucuu caaguuacaa aag 23

<210> 1186

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1186

uucuggcuag augccaucca gaa 23

<210> 1187

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1187

uuuccccuuc ccagccucac ugu 23

<210> 1188

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1188

aagaggacag acccaaaaga uaa 23

<210> 1189

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1189

ucgaaguacu cagcguaagu gau 23

<210> 1190

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1190

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1191

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1191

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1192

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1192

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1193

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1193

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1194

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1194

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1195

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1195

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1196

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1196

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1197

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1197

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1198

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1198

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1199

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1199

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1200

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1200

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1201

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1201

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1202

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1202

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1203

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1203

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1204

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1204

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1205

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1205

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1206

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1206

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1207

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1207

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1208

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1208

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1209

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1209

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1210

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1210

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1211

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1211

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1212

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1212

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1213

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1213

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1214

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1214

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1215

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1215

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1216

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1216

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1217

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1217

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1218

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1218

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1219

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1219

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1220

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1220

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1221

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1221

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1222

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1222

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1223

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1223

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1224

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1224

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1225

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1225

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1226

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1226

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1227

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1227

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1228

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1228

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1229

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1229

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1230

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1230

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1231

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1231

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1232

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1232

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1233

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1233

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1234

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1234

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1235

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1235

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1236

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1236

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1237

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1237

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1238

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1238

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1239

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1239

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1240

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1240

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1241

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1241

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1242

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1242

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1243

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1243

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1244

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1244

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1245

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1245

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1246

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1246

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1247

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1247

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1248

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1248

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1249

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1249

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1250

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1250

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1251

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1251

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1252

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1252

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1253

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1253

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1254

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1254

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1255

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1255

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1256

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1256

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1257

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1257

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1258

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1258

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1259

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1259

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1260

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1260

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1261

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1261

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1262

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1262

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1263

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1263

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1264

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1264

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1265

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1265

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1266

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1266

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1267

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1267

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1268

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1268

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1269

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1269

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1270

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1270

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1271

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1271

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1272

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1272

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1273

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1273

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1274

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1274

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1275

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1275

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1276

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1276

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1277

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1277

acaaaagcaa aacaggucau a 21

<210> 1278

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1278

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1279

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1279

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1280

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1280

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1281

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1281

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1282

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1282

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1283

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1283

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1284

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1284

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1285

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1285

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1286

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1286

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1287

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1287

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1288

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1288

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1289

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1289

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1290

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1290

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1291

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1291

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1292

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1292

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1293

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1293

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1294

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1294

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1295

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1295

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1296

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1296

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1297

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1297

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1298

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1298

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1299

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1299

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1300

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1300

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1301

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1301

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1302

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1302

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1303

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1303

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1304

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1304

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1305

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1305

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1306

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1306

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1307

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1307

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1308

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1308

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1309

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1309

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1310

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1310

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1311

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1311

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1312

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1312

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1313

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1313

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1314

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1314

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1315

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1315

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1316

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1316

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1317

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1317

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1318

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1318

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1319

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1319

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1320

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1320

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1321

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1321

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1322

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1322

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1323

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1323

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1324

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1324

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1325

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1325

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1326

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1326

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1327

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1327

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1328

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1328

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1329

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1329

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1330

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1330

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1331

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1331

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1332

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1332

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1333

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1333

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1334

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1334

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1335

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1335

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1336

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1336

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1337

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1337

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1338

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1338

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1339

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1339

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1340

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1340

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1341

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1341

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1342

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1342

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1343

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1343

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1344

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1344

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1345

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1345

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1346

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1346

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1347

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1347

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1348

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1348

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1349

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1349

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1350

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1350

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1351

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1351

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1352

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1352

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1353

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1353

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1354

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1354

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1355

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1355

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1356

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1356

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1357

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1357

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1358

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1358

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1359

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1359

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1360

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1360

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1361

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1361

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1362

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1362

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1363

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1363

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1364

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1364

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1365

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1365

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1366

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1366

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1367

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1367

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1368

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1368

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1369

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1369

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1370

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1370

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1371

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1371

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1372

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1372

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1373

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1373

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1374

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1374

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1375

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1375

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1376

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1376

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1377

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1377

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1378

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1378

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1379

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1379

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1380

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1380

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1381

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1381

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1382

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1382

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1383

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1383

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1384

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1384

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1385

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1385

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1386

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1386

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1387

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1387

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1388

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1388

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1389

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1389

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1390

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1390

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1391

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1391

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1392

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1392

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1393

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1393

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1394

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1394

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1395

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1395

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1396

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1396

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1397

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1397

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1398

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1398

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1399

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1399

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1400

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1400

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1401

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1401

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1402

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1402

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1403

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1403

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1404

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1404

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1405

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1405

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1406

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1406

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1407

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1407

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1408

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1408

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1409

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1409

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1410

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1410

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1411

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1411

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1412

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1412

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1413

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1413

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1414

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1414

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1415

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1415

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1416

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1416

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1417

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1417

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1418

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1418

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1419

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1419

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1420

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1420

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1421

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1421

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1422

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1422

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1423

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1423

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1424

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1424

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1425

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1425

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1426

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1426

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1427

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1427

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1428

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1428

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1429

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1429

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1430

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1430

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1431

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1431

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1432

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1432

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 1433

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1433

acaaaagcaa aacaggucu 19

<210> 1434

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1434

acaaaagcaa aacaggucu 19

<210> 1435

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1435

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 1436

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1436

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 1437

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1437

acaaaagcaa aacaggucua 20

<210> 1438

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1438

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1439

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1439

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1440

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1440

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1441

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1441

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1442

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1442

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1443

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1443

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1444

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1444

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1445

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1445

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1446

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1446

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1447

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1447

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1448

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1448

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1449

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1449

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1450

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1450

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1451

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1451

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1452

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1452

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1453

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1453

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1454

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1454

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1455

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1455

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1456

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1456

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1457

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1457

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1458

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1458

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1459

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1459

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1460

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1460

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1461

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1461

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1462

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1462

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1463

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1463

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1464

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1464

aagcaaaaca ggucuagaaa agu 23

<210> 1465

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1465

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1466

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1466

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1467

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1467

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1468

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1468

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1469

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1469

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1470

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1470

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1471

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1471

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1472

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1472

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1473

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1473

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1474

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1474

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1475

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1475

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1476

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1476

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1477

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1477

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1478

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1478

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1479

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1479

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1480

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1480

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1481

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1481

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1482

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1482

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1483

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1483

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1484

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1484

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1485

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1485

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1486

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1486

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1487

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1487

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1488

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1488

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1489

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1489

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1490

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1490

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1491

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1491

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1492

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1492

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1493

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1493

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1494

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1494

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1495

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1495

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1496

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1496

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1497

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1497

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1498

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1498

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1499

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1499

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1500

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1500

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1501

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1501

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1502

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1502

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1503

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1503

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1504

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1504

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1505

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1505

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1506

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1506

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1507

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1507

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1508

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1508

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1509

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1509

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1510

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1510

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1511

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1511

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1512

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1512

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1513

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1513

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1514

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1514

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1515

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1515

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1516

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1516

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1517

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1517

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1518

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1518

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1519

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1519

acaaaacaaa acagucuaaa 20

<210> 1520

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1520

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1521

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1521

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1522

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1522

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1523

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1523

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1524

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1524

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1525

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1525

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1526

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1526

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1527

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1527

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1528

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1528

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1529

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1529

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1530

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1530

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1531

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1531

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1532

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1532

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1533

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1533

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1534

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1534

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1535

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1535

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1536

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1536

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1537

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1537

acaaaagcaa aacaggucua ga 22

<210> 1538

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1538

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1539

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1539

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1540

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1540

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1541

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1541

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1542

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1542

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1543

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1543

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1544

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1544

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1545

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1545

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1546

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1546

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1547

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1547

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1548

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1548

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1549

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1549

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1550

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1550

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1551

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1551

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1552

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1552

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1553

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1553

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1554

<211> 22

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1554

acaaaacaaa acaggucuag aa 22

<210> 1555

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1555

acaaaacaaa acagucuaaa 20

<210> 1556

<211> 20

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1556

acaaaacaaa acagucuaaa 20

<210> 1557

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1557

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1558

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1558

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1559

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1559

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1560

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1560

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1561

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1561

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1562

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1562

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1563

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1563

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1564

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1564

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1565

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1565

caagcagaca uuuaucuuuu u 21

<210> 1566

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1566

uuuucuagac cuguuuugcu u 21

<210> 1567

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1567

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1568

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1568

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1569

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1569

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1570

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1570

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1571

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1571

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1572

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1572

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1573

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1573

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1574

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1574

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1575

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1575

aaaaagauaa augucugcuu gcu 23

<210> 1576

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1576

aagcaaaaca ggucuagaaa agu 23

<210> 1577

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1577

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1578

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1578

cuagaccugu uuugcuuuug a 21

<210> 1579

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1579

guagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1580

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1580

gaagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1581

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1581

gaugaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1582

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1582

gaugaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1583

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1583

caucaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1584

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1584

cuucuccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1585

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1585

cuacugcugu uuugcuuuug u 21

<210> 1586

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1586

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1587

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1587

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1588

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1588

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1589

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1589

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1590

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1590

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1591

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1591

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1592

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1592

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1593

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1593

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1594

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1594

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1595

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1595

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1596

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1596

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1597

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1597

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1598

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1598

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1599

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1599

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1600

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1600

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1601

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1601

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1602

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1602

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1603

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1603

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1604

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1604

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1605

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1605

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1606

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1606

ucaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1607

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1607

acaaaagcaa aacaggucua cuu 23

<210> 1608

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1608

acaaaagcaa aacaggucuu cuu 23

<210> 1609

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1609

acaaaagcaa aacaggucau cuu 23

<210> 1610

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1610

acaaaagcaa aacaggucau caa 23

<210> 1611

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1611

acaaaagcaa aacaggugau gaa 23

<210> 1612

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1612

acaaaagcaa aacaggagaa gaa 23

<210> 1613

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1613

acaaaagcaa aacagcagua gaa 23

<210> 1614

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1614

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1615

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1615

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1616

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1616

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1617

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1617

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1618

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1618

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1619

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1619

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1620

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1620

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1621

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1621

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1622

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1622

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1623

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1623

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1624

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1624

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1625

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1625

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1626

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1626

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1627

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1627

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1628

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1628

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1629

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1629

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1630

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1630

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1631

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1631

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1632

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1632

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1633

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1633

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1634

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1634

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1635

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1635

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1636

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1636

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1637

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1637

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1638

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1638

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1639

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1639

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1640

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1640

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 1641

<211> 19

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1641

agaccuguuu ugcuuuugu 19

<210> 1642

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1642

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1643

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1643

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1644

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1644

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1645

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1645

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1646

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1646

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1647

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1647

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1648

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1648

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1649

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1649

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1650

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1650

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1651

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1651

acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1652

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1652

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1653

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1653

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1654

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1654

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1655

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1655

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1656

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1656

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1657

<211> 21

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione di molecola di DNA/RNA combinata: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1657

cuagaccugu tuugcuuuug u 21

<210> 1658

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1658

cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1659

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1659

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1660

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1660

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1661

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1661

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1662

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1662

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1663

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1663

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1664

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1664

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1665

<211> 21

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1665

cuagaccugu tuugcuuuu gu 21

<210> 1666

<211> 23

<212> RNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<221> sorgente

<223> /nota="Descrizione della sequenza artificiale: Oligonucleotide sintetico”

<400> 1666

acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

RIVENDICAZIONI

1. Un agente di RNAi a doppio filamento in grado di inibire l'espressione di proproteina convertasi subtilisina/kexina 9 (PCSK9) in una cellula, in cui detto agente di RNAi a doppio filamento comprende:

(a) un filamento senso complementare a un filamento antisenso, in cui detto filamento antisenso comprende una regione complementare a parte di un mRNA codificante PCSK9, in cui ciascun filamento è da circa 17 a circa 30 nucleotidi di lunghezza, in cui detto filamento antisenso comprende almeno 17 nucleotidi dalla sequenza di basi nucleotidiche ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG (SEQ ID NO: 412) e l'agente di RNAi a doppio filamento è rappresentato dalla formula (III):

senso: $5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\,X\,X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\,Y\,Y\text{-}N_b\text{-}(Z\,Z\,Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'$

antisenso: $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'X'X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'Z'Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III)

in cui:

i, j, k, e l sono ciascuno indipendentemente 0 o 1; p, p', q, e q' sono ciascuno indipendentemente 0-6;

ciascun N_a e N_a' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-25 nucleotidi che sono modificati o non modificati o combinazioni degli stessi, ciascuna sequenza comprendente almeno due nucleotidi modificati differentemente;

ciascun N_b e N_b' rappresenta indipendentemente una sequenza oligonucleotidica comprendente 0-10 nucleotidi che sono modificati o non modificati o combinazioni degli stessi;

ciascun n_p, n_p', n_q, e n_q', ciascuno dei quali può essere presente o meno, rappresenta indipendentemente un nucleotide sporgente;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', e Z'Z'Z' rappresentano ciascuno indipendentemente un motivo di tre modificazioni identiche su tre nucleotidi consecutivi;

le modificazioni su N_b differiscono dalla modificazione su Y e le modificazioni su N_b' differiscono dalla modificazione su Y';

in cui le modificazioni sui nucleotidi sono modificazioni 2'-O-metile o 2'-fluoro; e

in cui il ligando è uno o più derivati di GalNAc attaccati attraverso un linker ramificato bivalente o trivalente; oppure

(b) un filamento antisenso costituito dalla sequenza nucleotidica asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa e un filamento senso costituito dalla sequenza nucleotidica csusagacCfuGfudTuugcuuuugu,

in cui a, g, c, e u sono nucleotidi A, G, C, e U modificati con 2'-O-metile (2'-OMe), rispettivamente; Af, Gf, Cf e Uf sono nucleotidi modificati A, G, C e U con 2'-fluoro, rispettivamente; dT è un nucleotide deossi-timina

e s è un collegamento fosforotioato;

e in cui il filamento senso è coniugato con almeno un ligando.

2. Agente di RNAi a doppio filamento di rivendicazione 1, in cui

(a) il filamento antisenso comprende la sequenza di basi nucleotidiche ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID NO: 418);

(b) il filamento senso comprende la sequenza di basi nucleotidiche di AGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEQ ID NO: 191);

(c) il filamento senso comprende la sequenza di basi nucleotidiche di CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEQ ID NO: 197);

(d) il filamento antisenso comprende la sequenza di basi nucleotidiche ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID NO: 418) e il filamento senso comprende la sequenza di basi nucleotidiche CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEQ ID NO: 197);

(e) il filamento antisenso comprende la sequenza di basi nucleotidiche ACAAAAGCAAAACAGGUCUAG (SEQ ID NO: 412) e il filamento senso comprende la sequenza di basi nucleotidiche AGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEQ ID NO: 191); o

(f) il filamento antisenso comprende la sequenza di basi nucleotidiche ACAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID NO: 418) e il filamento senso comprende la sequenza di basi nucleotidiche CUAGACCUGUTUUGCUUUUGU (SEQ ID NO: 1665).

3. Agente di RNAi a doppio filamento di rivendicazione 1, in cui la regione a doppio filamento è di 17-23 paia di nucleotidi di lunghezza, 17-25 paia di nucleotidi di lunghezza, 23-27 paia di nucleotidi di lunghezza, 19-21 paia di nucleotidi di lunghezza, o 21-23 paia di nucleotidi di lunghezza.

4. Agente di RNAi a doppio filamento di rivendicazione 1, in cui il dsRNA comprende:

(a) un filamento antisenso costituito dalla sequenza nucleotidica aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID NO: 1151) e un filamento senso costituito dalla sequenza nucleotidica CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID NO: 600);

(b) un filamento antisenso costituito dalla sequenza nucleotidica aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID NO: 1246) e un filamento senso costituito dalla sequenza nucleotidica CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUf (SEQ ID NO: 695);

(c) un filamento antisenso costituito dalla sequenza nucleotidica aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID NO: 1253) e un filamento senso costituito dalla sequenza nucleotidica CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfUfgUf (SEQ ID NO: 702);

(d) un filamento antisenso costituito dalla sequenza nucleotidica aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg (SEQ ID NO: 1263) e un filamento senso costituito dalla sequenza nucleotidica AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUf (SEQ ID NO: 712);

(e) un filamento antisenso costituito dalla sequenza nucleotidica aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg (SEQ ID NO: 1269) e un filamento senso costituito dalla sequenza nucleotidica AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfUfgUf (SEQ ID NO: 718);

(f) un filamento antisenso costituito dalla sequenza nucleotidica asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa (SEQ ID NO: 1369) e un

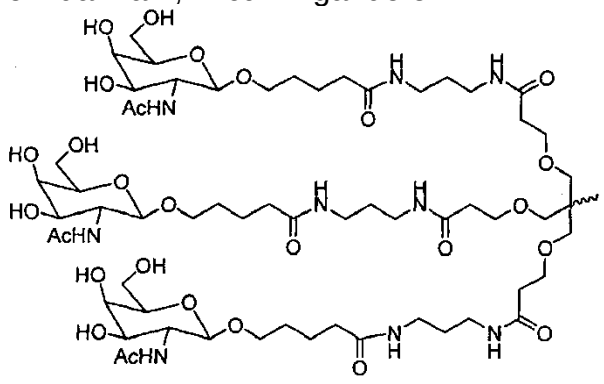
filamento senso costituito dalla sequenza nucleotidica CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID NO: 818);

(g) un filamento antisenso costituito dalla sequenza nucleotidica asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa, e un filamento senso costituito dalla sequenza nucleotidica CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuugu; o

(h) un filamento antisenso costituito dalla sequenza nucleotidica asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa (SEQ ID NO: 1400) e un filamento senso costituito dalla sequenza nucleotidica sequence CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfs (SEQ ID NO: 849);

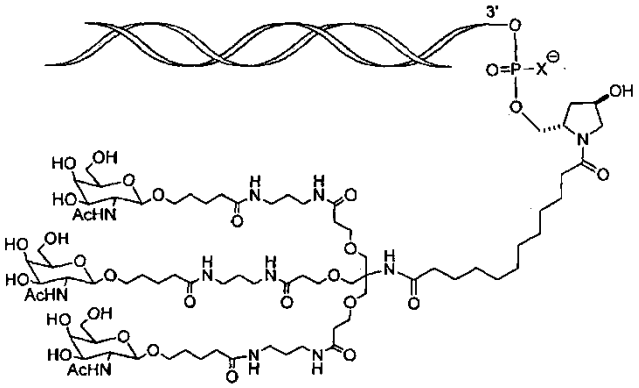
in cui a, g, c, e u sono nucleotidi A, G, C, e U modificati con 2'-O-metile (2'-OMe), rispettivamente; Af, Gf, Cf e Uf sono nucleotidi modificati A, G, C e U con 2'-fluoro, rispettivamente; dT è un nucleotide deossi-timina e s è un collegamento fosforotioato.

5. Agente di RNAi a doppio filamento di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui il ligando è



6. Agente di RNAi a doppio filamento di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui il ligando è attaccato all’estremità 3’ del filamento senso.

7. Agente di RNAi a doppio filamento di rivendicazione 6, in cui l'agente di RNAi è coniugato al ligando come mostrato nello schema seguente



in cui X è O o S.

8. Agente di RNAi a doppio filamento di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui il filamento senso ha un totale di 21 nucleotidi e il filamento antisenso ha un totale di 23 nucleotidi.

9. Cellula in vitro contenente l'agente di RNAi a doppio filamento di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8.

10. Composizione farmaceutica comprendente l'agente di RNAi a doppio filamento di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8.

11. Composizione farmaceutica di rivendicazione 10, in cui

(a) detto agente di RNAi deve essere somministrato in una soluzione non tamponata, in cui preferibilmente detta soluzione non tamponata è soluzione salina o acqua; oppure

(b) detto agente di RNAi deve essere somministrato con una soluzione tampone, in cui preferibilmente detta soluzione tampone comprende acetato, citrato, prolammina, carbonato, o fosfato o

qualsiasi loro combinazione, e in cui più preferibilmente detta soluzione tampone è tampone fosfato salino (PBS).

12. Metodo per inibire l'espressione di PCSK9 in una cellula, il metodo comprendendo:

(a) mettere a contatto la cellula con l'agente di RNAi a doppio filamento di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 o con una composizione farmaceutica di rivendicazione 10 o 11; e

(b) mantenere la cellula prodotta nella fase (a) per un tempo sufficiente a ottenere la degradazione del trascritto di mRNA di un gene PCSK9, inibendo in tal modo l'espressione del gene PCSK9 nella cellula,

in cui metodi di trattamento del corpo umano o animale mediante terapia sono esclusi.

13. dsRNA di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8 o composizione farmaceutica di rivendicazione 10 o 11 per l'uso in un metodo di trattamento di un soggetto avente un disturbo mediato dall'espressione di PCSK9.

14. dsRNA o composizione farmaceutica per l'uso di rivendicazione 13, in cui

(a) il soggetto è un essere umano;

(b) il disturbo è ipercolesterolemia;

(c) l'agente di RNAi a doppio filamento deve essere somministrato a una dose da circa 0,01 mg/kg a circa 10 mg/kg, da

circa 0,5 mg/kg a circa 50 mg/kg, o da circa 10 mg/kg a circa 30 mg/kg; e/o

(d) l'agente di RNAi a doppio filamento deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa.

15. dsRNA o composizione farmaceutica per l'uso di rivendicazione 13 o 14,

in cui detto agente di RNAi deve essere somministrato a un regime di dosaggio che include una fase di attacco seguita da una fase di mantenimento,

in cui la fase di attacco comprende la somministrazione di una dose di 2 mg/kg, 1 mg/kg o 0,5 mg/kg cinque volte alla settimana, e

in cui la fase di mantenimento comprende la somministrazione di una dose di 2 mg/kg, 1 mg/kg or 0,5 mg/kg una volta alla settimana, due volte alla settimana, tre volte alla settimana, una volta ogni due settimane, una volta ogni tre settimane, una volta al mese, una volta ogni due mesi, una volta ogni tre mesi, una volta ogni quattro mesi, una volta ogni cinque mesi, o una volta ogni sei mesi.

*** *** ***

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

TAVOLA 1-20/20

Figure 1-19

“Figure” = Figura

TAVOLA 1/20

Figura 1

“Luc” = “Luc”

TAVOLE 2-3/20

Figure 2A-B

“Time, day” = Tempo, giorno”

“hPCSK9 Protein” = “Proteina hPCSK9”

“Relative to Pre-Dose” = “Rispetto a pre-dose”

“Prototype” = “Prototipo”

TAVOLA 4/20

Figura 3

“Duplex” = “Doppio filamento”

“Sense” = “Senso”

“AS” = “AS”

“Chemistry” = “Chimica”

“Parent” = “Originario”

“inverted base” = “base invertita”

“L-Sugar” = “L-zucchero”

“6 PS version of parent” = “versione 6 PS di originario”

TAVOLE 5-6/20

Figure 4-5

“hPCSK9 Protein” = “Proteina hPCSK9”

“Group Average Relative to Individual Pre-Dose” = “Media gruppo rispetto a pre-dose singola”

TAVOLE 7-9/20

Figure 6-8

“Human PCSK9 Protein” = “Proteina umana PCSK9”

“Relative to Pre-Dose” = “Rispetto a pre-dose”

“Loading” = “Attacco”

“Maintenance” = “Mantenimento”

“Time, Days” = “Tempo, giorni”

TAVOLA 10/20

Figura 9

“hPCSK9 Protein” = “Proteina hPCSK9”

“Group Average Relative to Individual Pre-Dose” = “Media gruppo rispetto a pre-dose singola”

“TOFFEE with 6 PS, and 3 OMe on 3’end of AS” = “TOFFEE con 6 PS, e 3 OMe sull'estremità 3’ di AS”

“TOFFEE with 3 outer PS” = “TOFFEE con 3 PS esterni”

“TOFFEE with 3 inner PS” = “TOFFEE con 3 PS interni”

“TOFFEE with just 4 antisense PS” = “TOFFEE con solo 4 PS antisenso”

“TOFFEE with just 2 sense PS” = “TOFFEE con solo 2 PS senso”

“TOFFEE with … PS” = “TOFFEE con...PS”

TAVOLA 11/20

Figura 10

“siRNA liver concentration (group average)” = “Concentrazione epatica di siRNA (media gruppo)”

“ng/g liver” = “ng/g di fegato”

“Time, hrs post dose” = “Tempo, ore dopo dose”

TAVOLA 12/20

Figura 11

“Amount of siRNA as a % of total pheoretical dose” = “Quantità di siRNA come % della dose teorica totale”

“Single percent by 7 days post dose- still translates to 8E4 molecules per cell” = “Percentuale singola entro 7 giorni dopo dose - si traduce ancora in molecole 8E4per cellula”

“Time, hrs post dose” = “Tempo, ore dopo dose”

TAVOLA 13/20

Figura 12

“Duplex” = “Doppio filamento”

“Sense ID” = “ID del senso”

“Sense” = “Senso”

“AS ID” = “ID del AS”

“Antisense” = “Antisenso”

“In Vitro Potency” = “Potenza in vitro”

“Hela” = “Hela”

TAVOLA 14/20

Figura 13

“Drug level” = “Livello di farmaco”

“Time, hrs post dose” = “Tempo, ore dopo dose”

TAVOLA 15/20

Figura 14

“% PCSK9 remaining (relative to pre-bleed)” = % di PCSK9 rimanente (rispetto al pre-prelievo)

“Days” = Giorni

TAVOLA 16/20

Figura 15

“% of pre-bleed LDLc” = “% di LDLc pre-prelievo”

“Days” = Giorni

TAVOLA 17/20

Figura 16

“Figure” = Figura

“% of avg pre-bleed” = “% media pre-prelievo”

“Days” = Giorni

“% PCSK9 remaining (relative to pre-bleed)” = “% di PCSK9 rimanente (rispetto a pre-prelievo)”

TAVOLA 18/20

Figura 17

“LDLc % of avg pre-bleed” = “% di LDLc di media pre-prelievo”

“Day post dose” = “Giorno dopo dose”

“% PCSK9 remaining (relative to pre-bleed)” = “% di PCSK9 rimanente (rispetto a pre-prelievo)”

TAVOLE 19-20/20

Figure 18-19

“LDLc timecourse” = “Decorso LDLc”

“Day” = Giorno

“% of pre-bleed LDLc” = “% di LDLc pre-prelievo”

*** *** ***

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

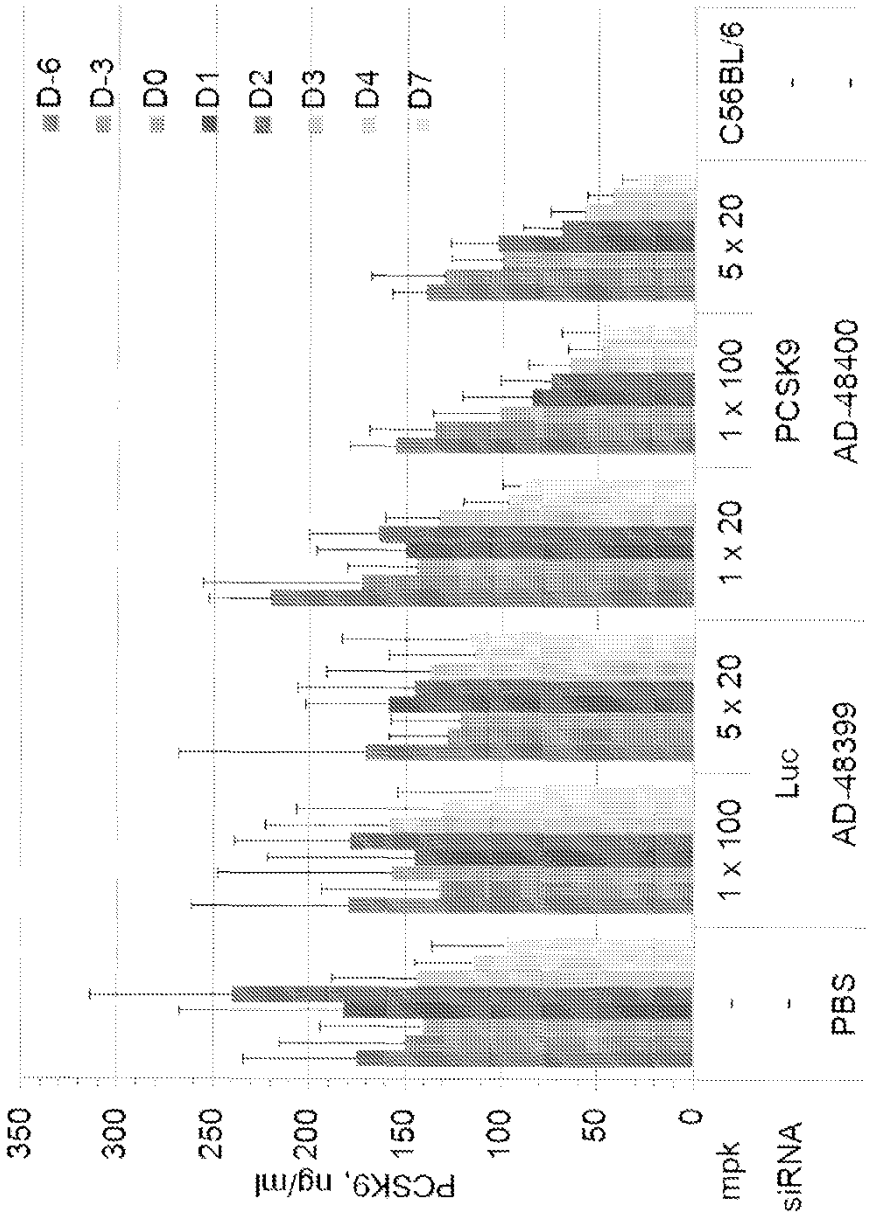

D-6
D-3
D0
D1
D2
D3
D4
D7
PCSK9, ng/ml
350
300
250
200
150
100
50
0
mpk
siRNA
-
-
PBS
1 x 100
5 x 20
Luc
AD-48399
1 x 20
1 x 100
5 x 20
PCSK9
AD-48400
C56BL/6
-
-

Figure 1

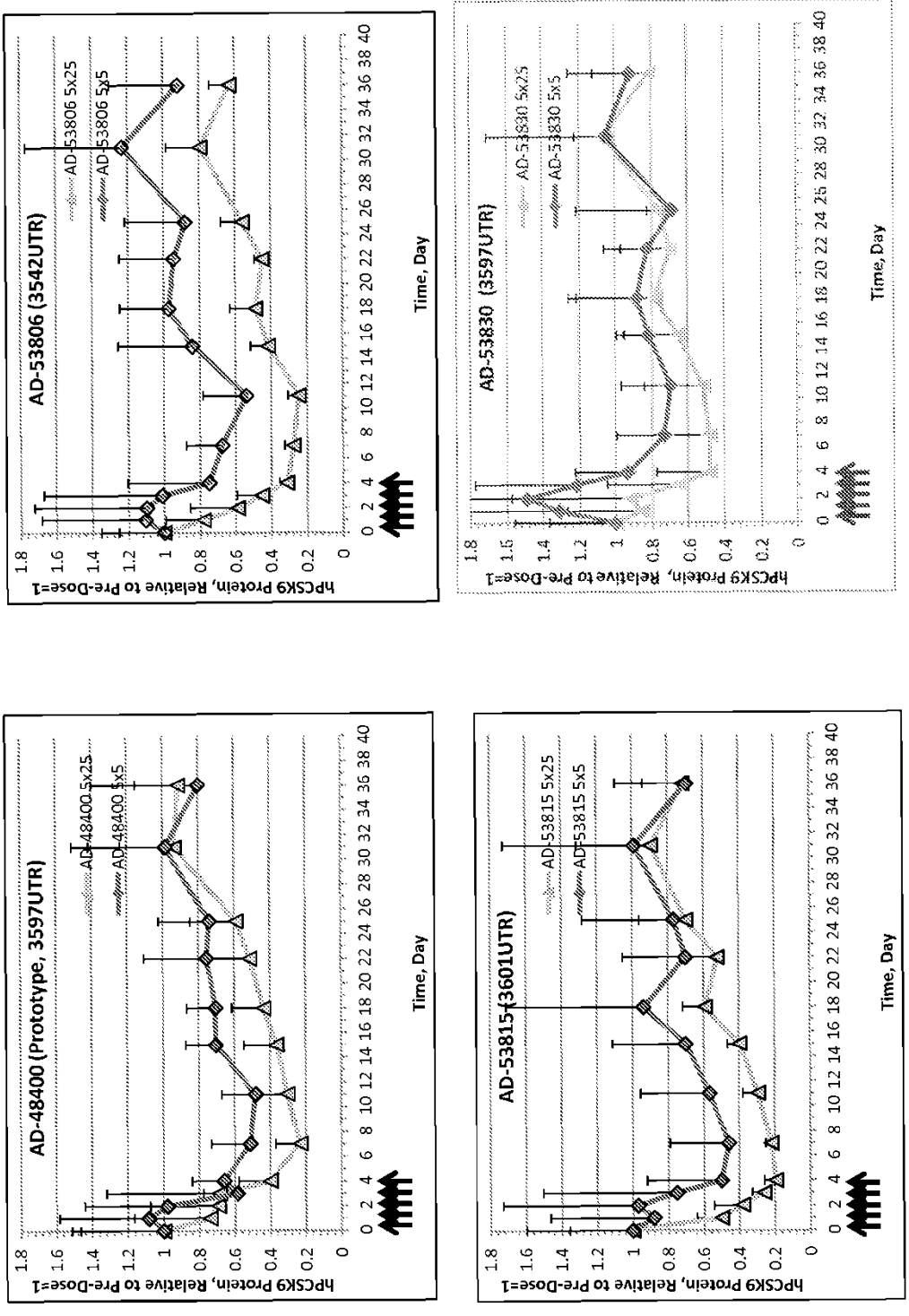

AD-53806 (3542UTR)
AD-53806 5x25
AD-53806 5x5
hPCSK9 Protein, Relative to Pre-Dose=1
Time, Day
AD-53830 (3597UTR)
AD-53830 5x25
AD-53830 5x5
hPCSK9 Protein, Relative to Pre-Dose=1
Time, Day
AD-48400 (Prototype, 3597UTR)
AD-48400 5x25
AD-48400 5x5
hPCSK9 Protein, Relative to Pre-Dose=1
Time, Day
AD-53815 (3601UTR)
AD-53815 5x25
AD-53815 5x5
hPCSK9 Protein, Relative to Pre-Dose=1
Time, Day

Figure 2A

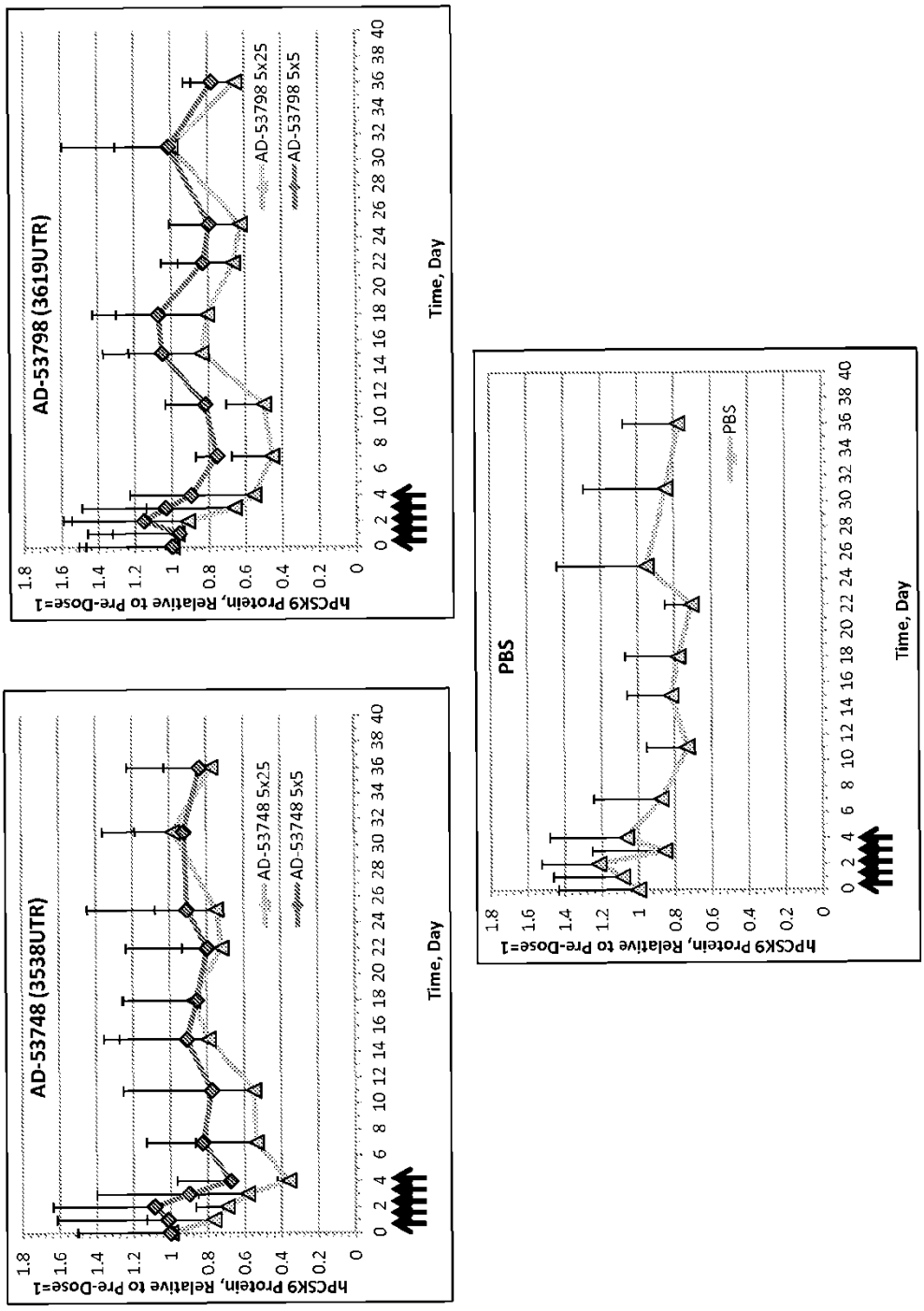

AD-53748 (3538UTR)
AD-53798 (3619UTR)
PBS
hPCSK9 Protein, Relative to Pre-Dose=1
Time, Day
AD-53748 5x25
AD-53748 5x5
AD-53798 5x25
AD-53798 5x5
PBS

Figure 2B

Duplex	Sense		AS		Chemistry
AD-53815.5	A-110695.11	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-109545.18	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23 (Parent)
AD-56651.1	A-115523.1	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115524.1	(iA)CfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	21/23 + inverted base
AD-56610.1	A-115523.2	(iC)uAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115525.1	aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	21/23 + inverted base
AD-56634.1	A-115529.1	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-115530.1	AbCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	21/23 + L-Sugar
AD-56652.1	A-115533.1	CbuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuugUfL96	A-115532.2	acaAfaAfgcaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	21/23 + L-Sugar
AD-56663.1	A-115552.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUfL96	A-115553.1	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23
AD-56658.1	A-115564.1	CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfUfgUfL96	A-115565.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23
AD-56676.1	A-115584.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUfL96	A-115585.1	aCfaAfAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	19/21
AD-56666.1	A-115596.1	AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfUfUfgUfL96	A-115597.1	aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsg	19/21
AD-57928	A-117428	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-117429	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa	6 PS version of parent

Figure 3

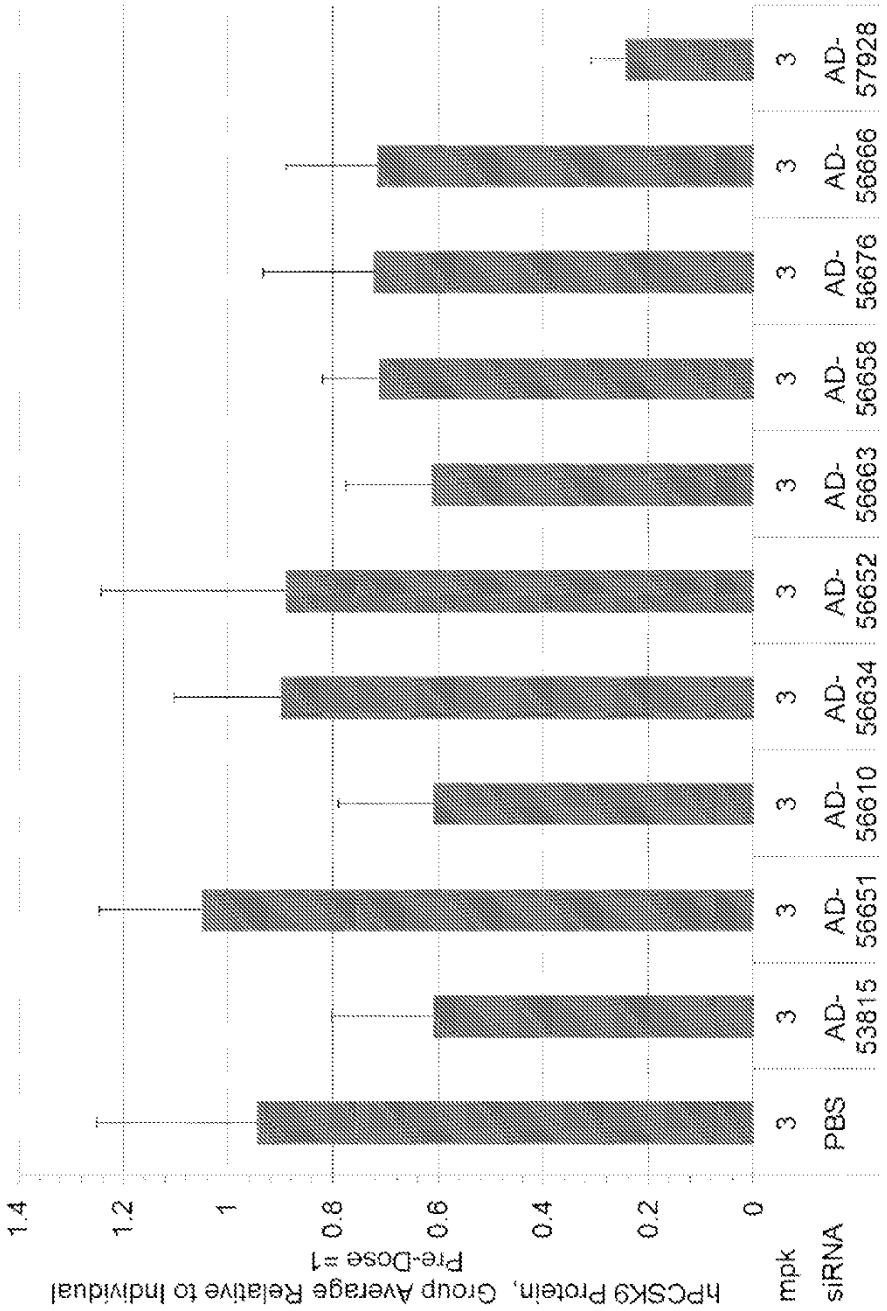

hPCSK9 Protein, Group Average Relative to Individual Pre-Dose =1
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
mpk
siRNA
3
PBS
3
AD-53815
3
AD-56651
3
AD-56610
3
AD-56634
3
AD-56652
3
AD-56663
3
AD-56658
3
AD-56676
3
AD-56666
3
AD-57928

Figure 4

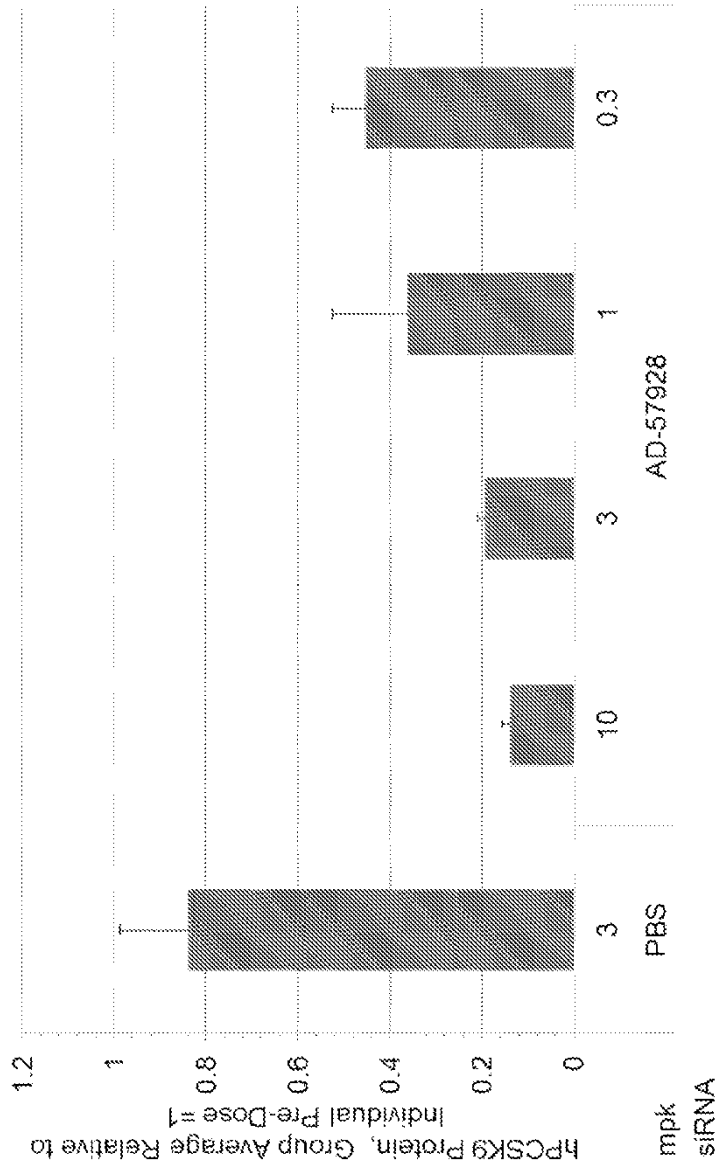

hPCSK9 Protein, Group Average Relative to Individual Pre-Dose =1
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
mpk
siRNA
3
PBS
10
3
1
0.3
AD-57928

Figure 5

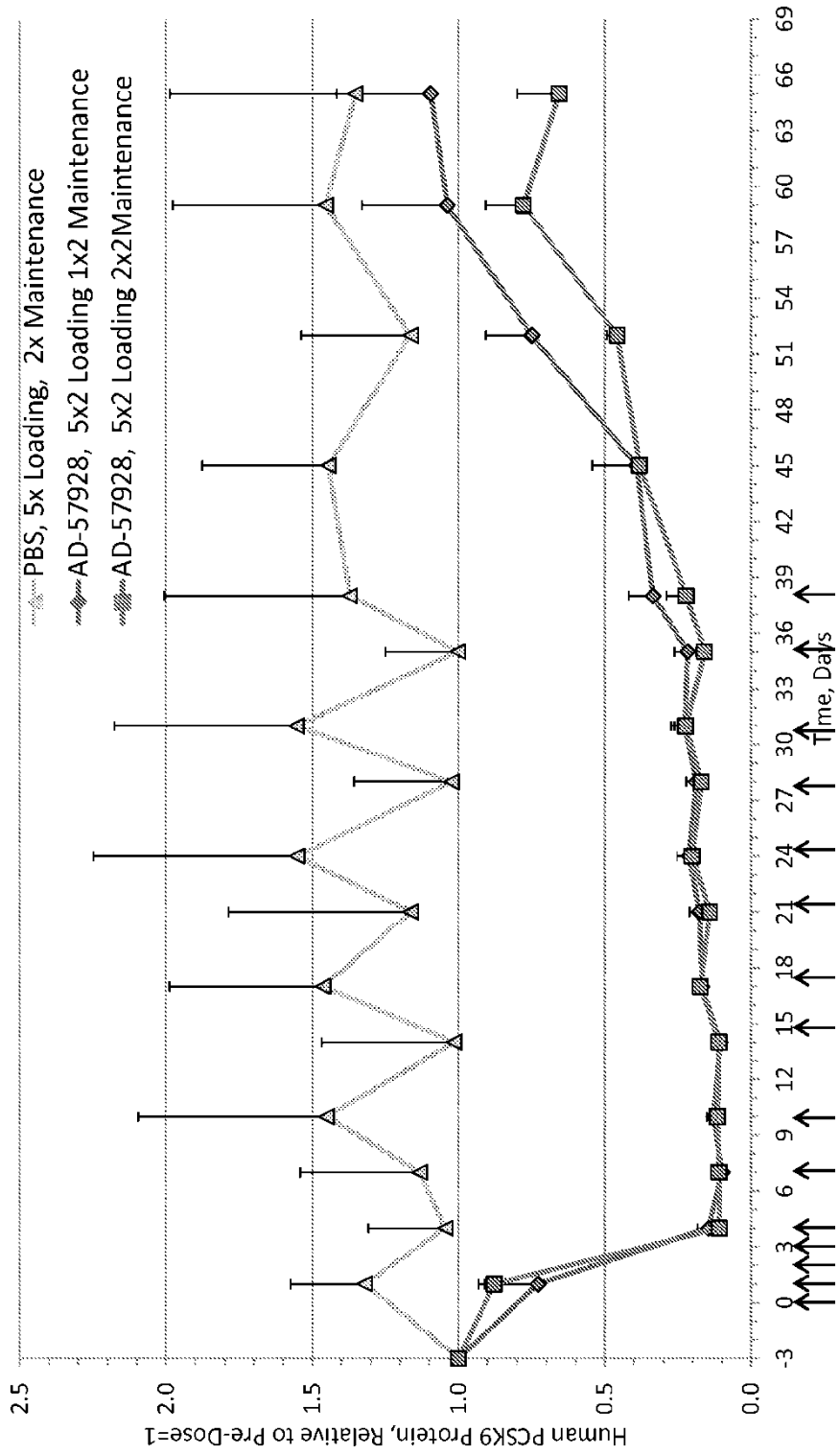

PBS, 5x Loading, 2x Maintenance
AD-57928, 5x2 Loading 1x2 Maintenance
AD-57928, 5x2 Loading 2x2Maintenance
Human PCSK9 Protein, Relative to Pre-Dose=1
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-3
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
33
36
39
42
45
48
51
54
57
60
63
66
69
Time, Days

Figure 6

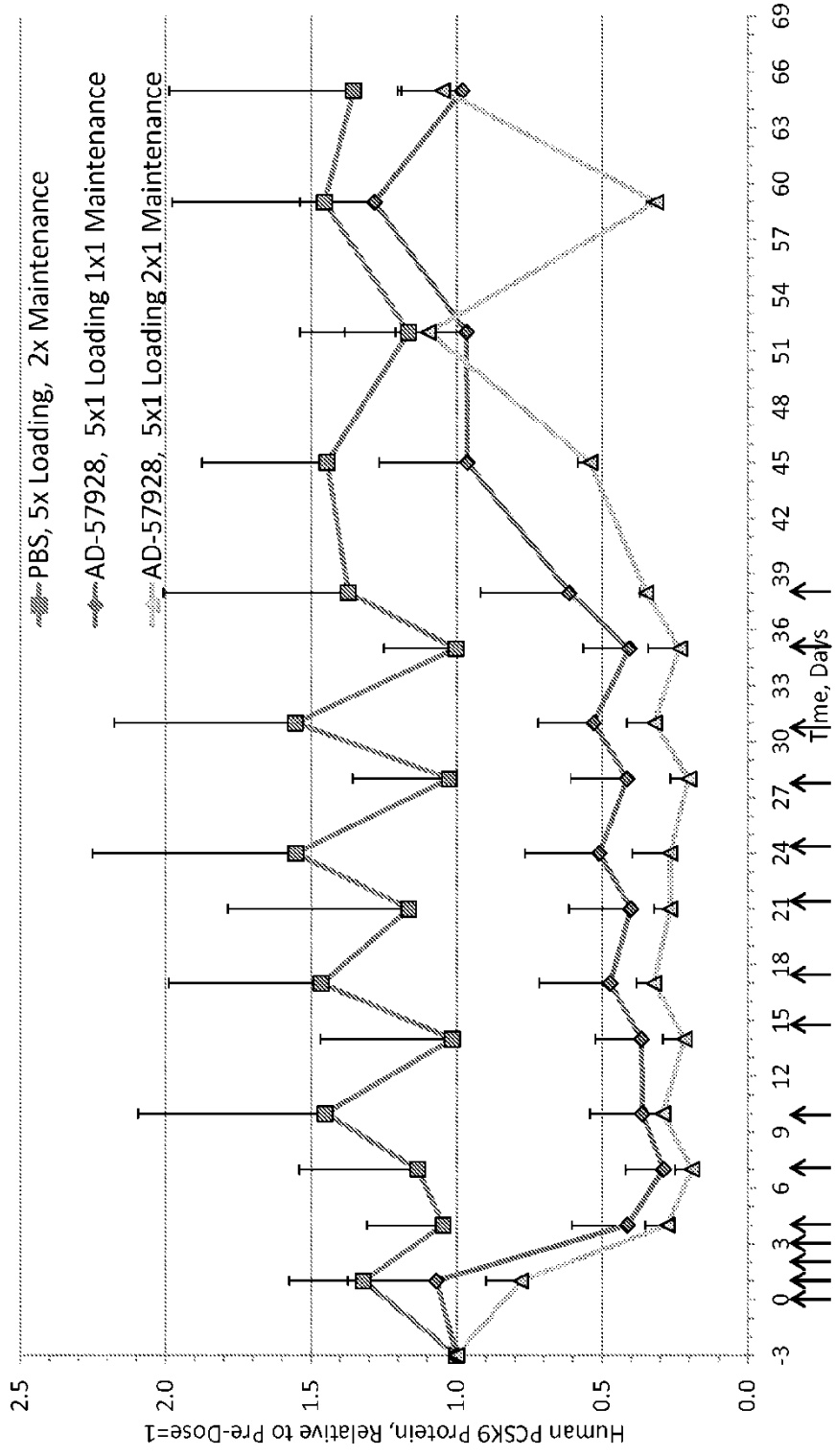

PBS, 5x Loading, 2x Maintenance
AD-57928, 5x1 Loading 1x1 Maintenance
AD-57928, 5x1 Loading 2x1 Maintenance
Human PCSK9 Protein, Relative to Pre-Dose=1
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-3
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
33
36
39
42
45
48
51
54
57
60
63
66
69
Time, Days

Figure 7

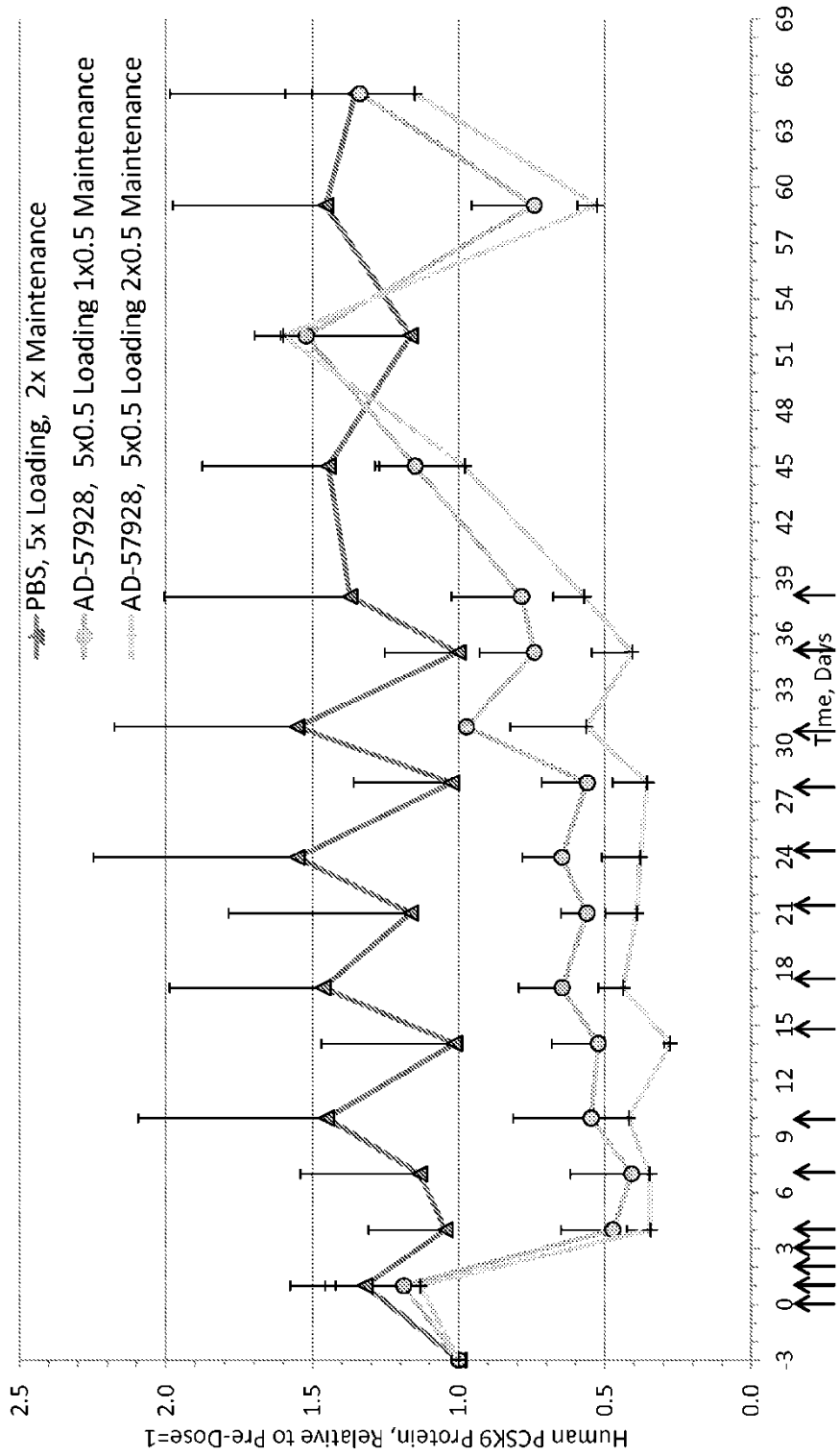

PBS, 5x Loading, 2x Maintenance
AD-57928, 5x0.5 Loading 1x0.5 Maintenance
AD-57928, 5x0.5 Loading 2x0.5 Maintenance
Human PCSK9 Protein, Relative to Pre-Dose=1
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-3
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
33
36
39
42
45
48
51
54
57
60
63
66
69
Time, Days

Figure 8

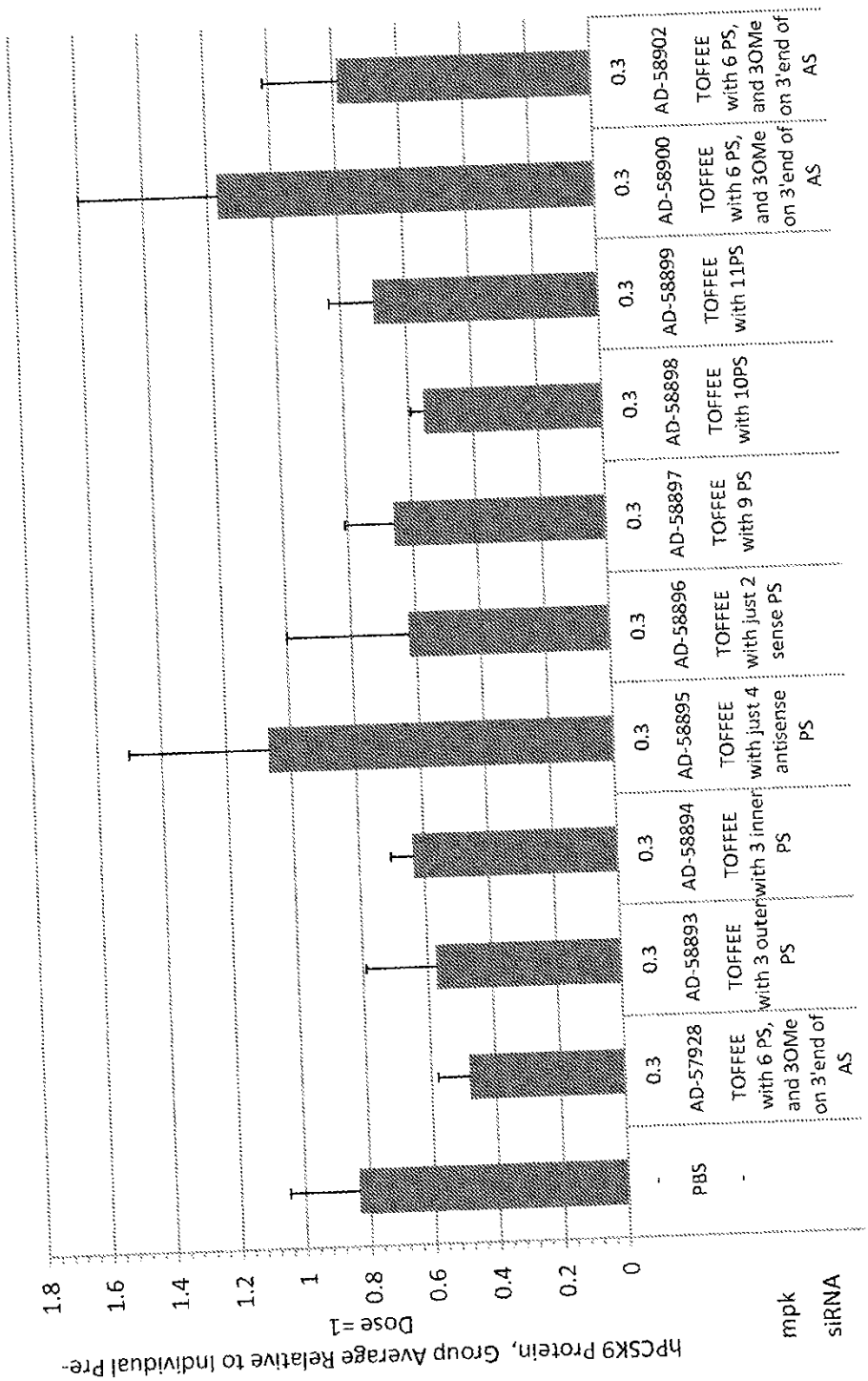

hPCSK9 Protein, Group Average Relative to Individual Pre-Dose =1
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
siRNA
mpk
-
PBS
-
0.3
AD-57928
TOFFEE with 6 PS, and 3OMe on 3'end of AS
0.3
AD-58893
TOFFEE with 3 outer PS
0.3
AD-58894
TOFFEE with 3 inner PS
0.3
AD-58895
TOFFEE with just 4 antisense PS
0.3
AD-58896
TOFFEE with just 2 sense PS
0.3
AD-58897
TOFFEE with 9 PS
0.3
AD-58898
TOFFEE with 10PS
0.3
AD-58899
TOFFEE with 11PS
0.3
AD-58900
TOFFEE with 6 PS, and 3OMe on 3'end of AS
0.3
AD-58902
TOFFEE with 6 PS, and 3OMe on 3'end of AS

Figure 9

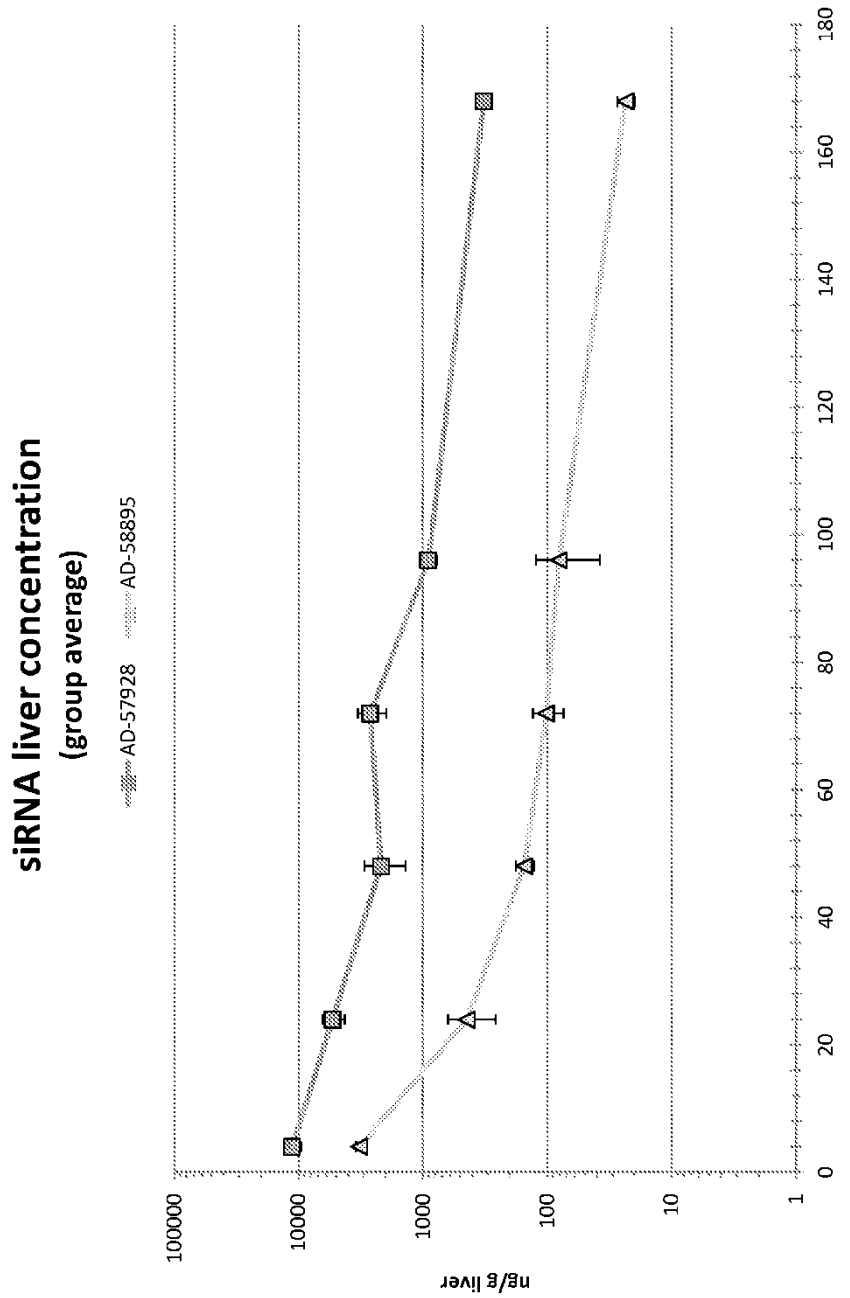

siRNA liver concentration
(group average)
AD-57928
AD-58895
ng/g liver
100000
10000
1000
100
10
1
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
Time, hrs post dose

Figure 10

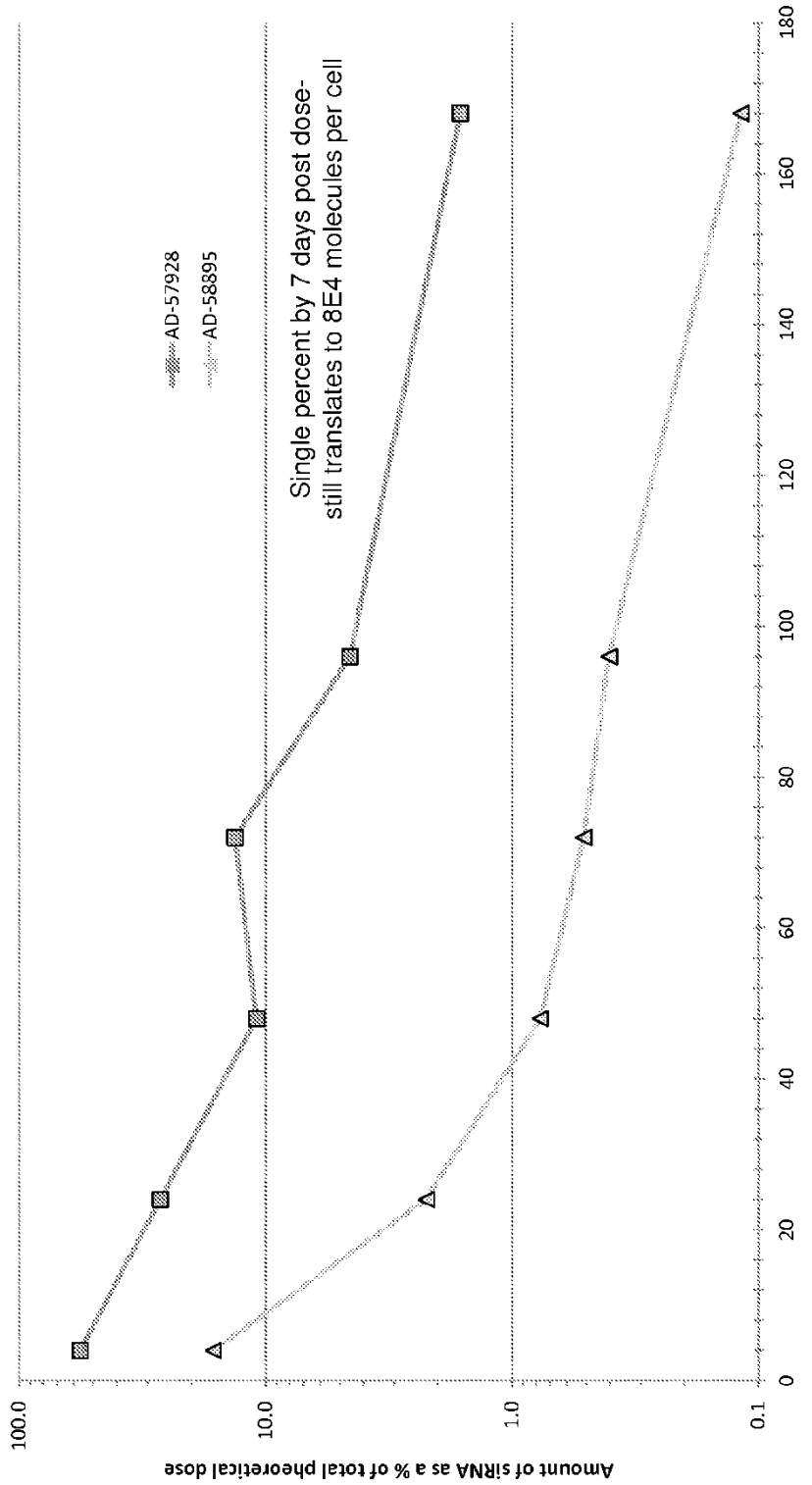

AD-57928
AD-58895
Single percent by 7 days post dose-
still translates to 8E4 molecules per cell
Amount of siRNA as a % of total pheoretical dose
Time, hrs post dose
100.0
10.0
1.0
0.1
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180

Figure 11

A.

Duplex	Sense ID	Sense	AS ID	Antisense
AD-57928 (parent)	A-117428	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUfL96	A-117429	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa
AD-59849	A-121244	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuuguL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-60688	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-59223	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuuguL96	A-120190	asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-60212	A-122088	csusagacCfuGfudTuugcuuuuguL96	A-120190	asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa
AD-59228	A-120197	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsuUfsgsUfsL96	A-120202	asCfsaAfaAfsgCfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa

B.

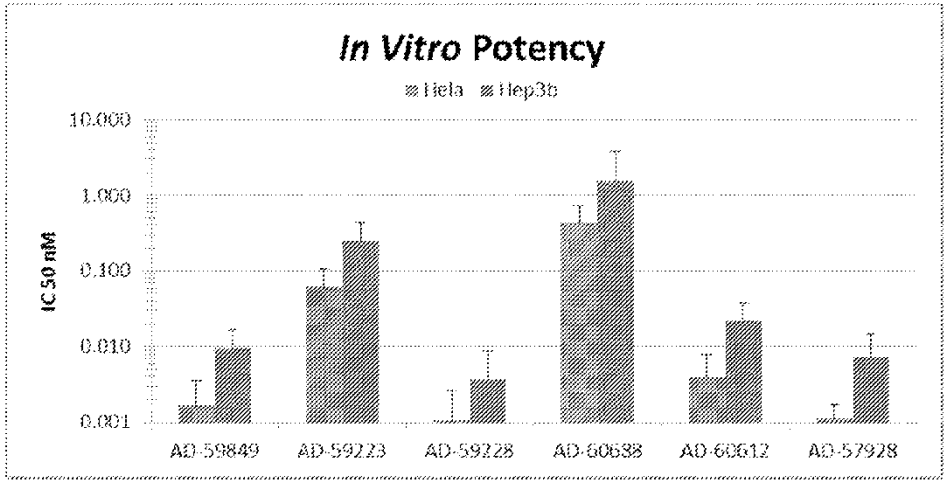


Figure 12

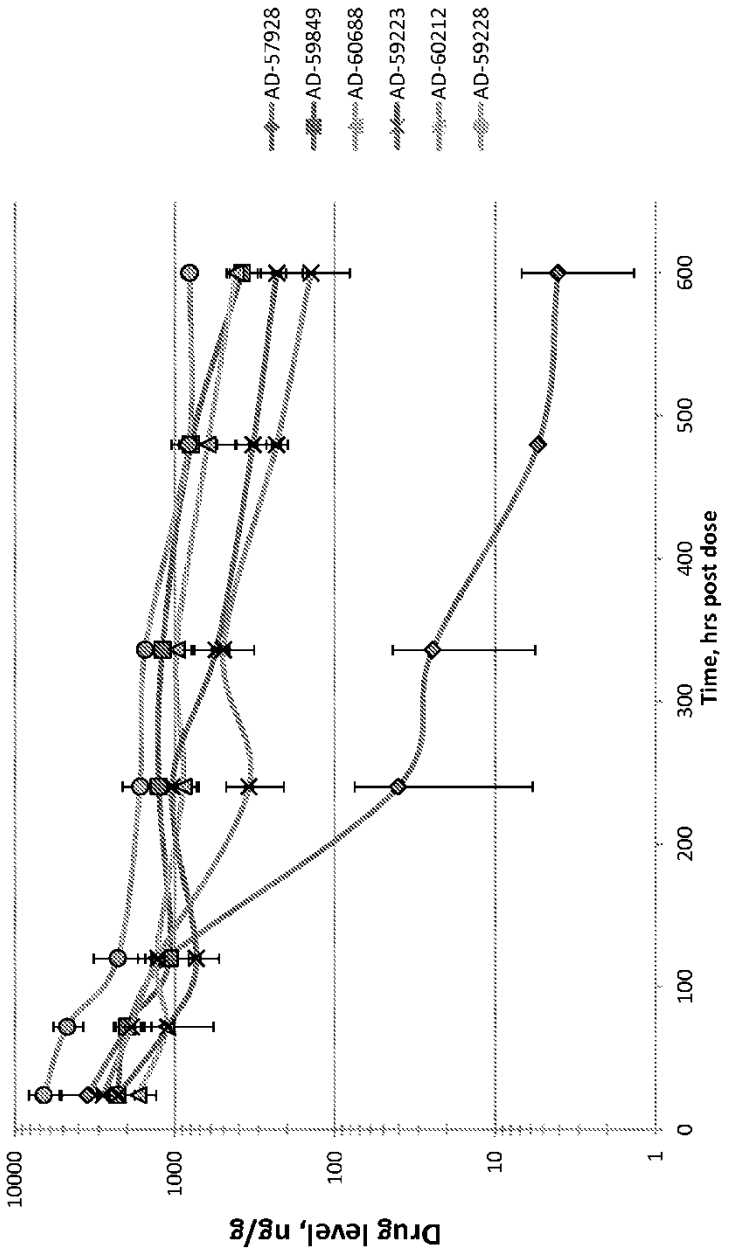

AD-57928
AD-59849
AD-60688
AD-59223
AD-60212
AD-59228
Drug level, ng/g
10000
1000
100
10
1
0
100
200
300
400
500
600
Time, hrs post dose

Figure 13

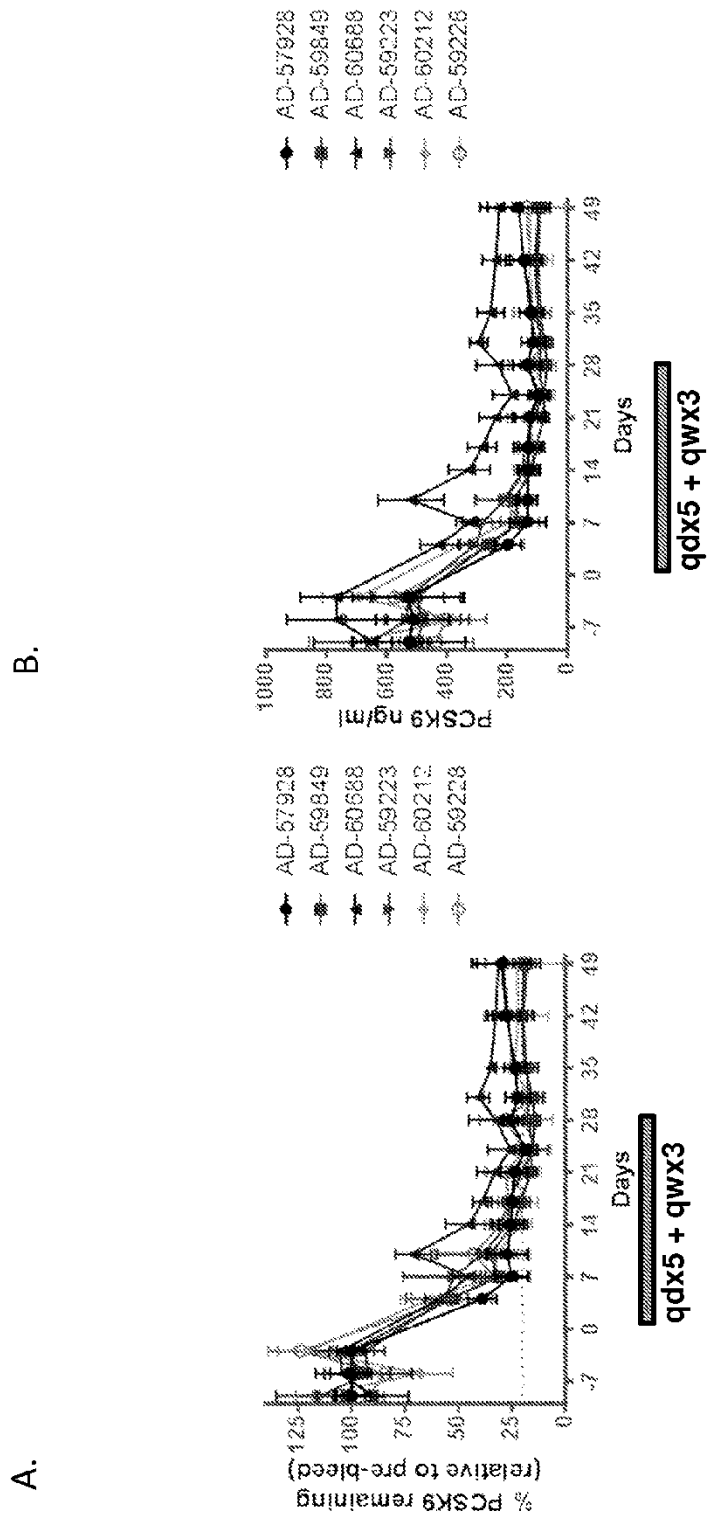

A.
% PCSK9 remaining (relative to pre-bleed)
125
100
75
50
25
0
-7
0
7
14
21
28
35
42
49
Days
qdx5 + qwx3
AD-57928
AD-59849
AD-60688
AD-59223
AD-60212
AD-59228
B.
PCSK9 ng/ml
1000
800
600
400
200
0
-7
0
7
14
21
28
35
42
49
Days
qdx5 + qwx3
AD-57928
AD-59849
AD-60688
AD-59223
AD-60212
AD-59228

Figure 14

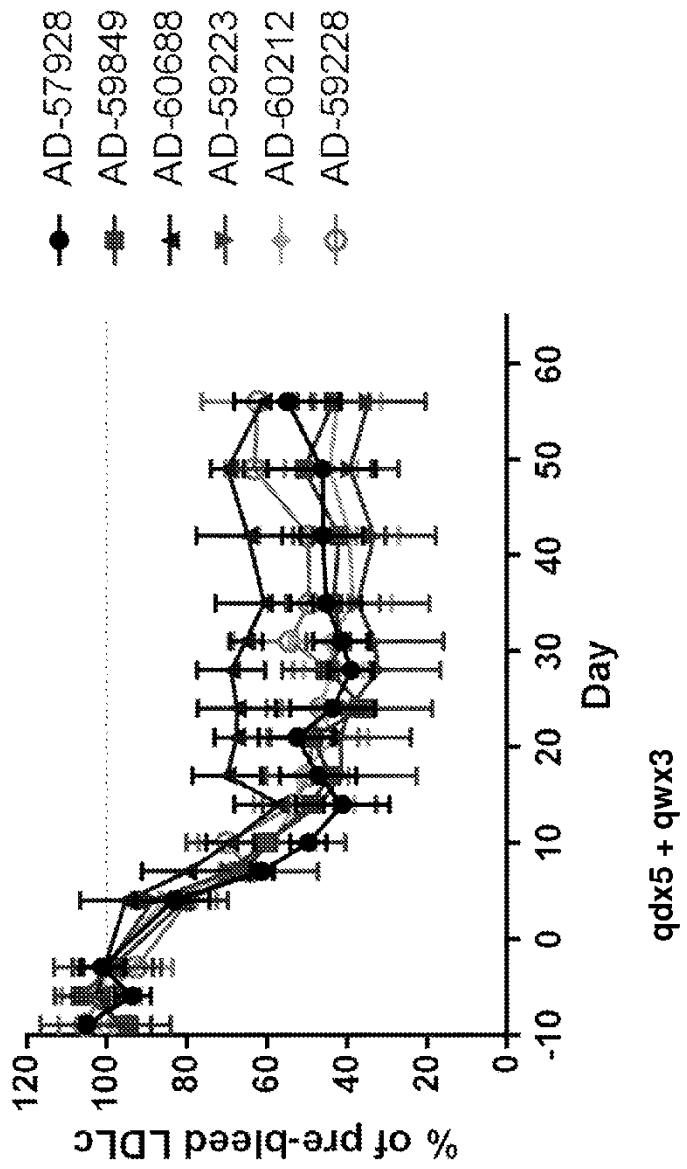

AD-57928
AD-59849
AD-60688
AD-59223
AD-60212
AD-59228
% of pre-bleed LDLc
120
100
80
60
40
20
0
-10
0
10
20
30
40
50
60
Day
qdx5 + qwx3

Figure 15

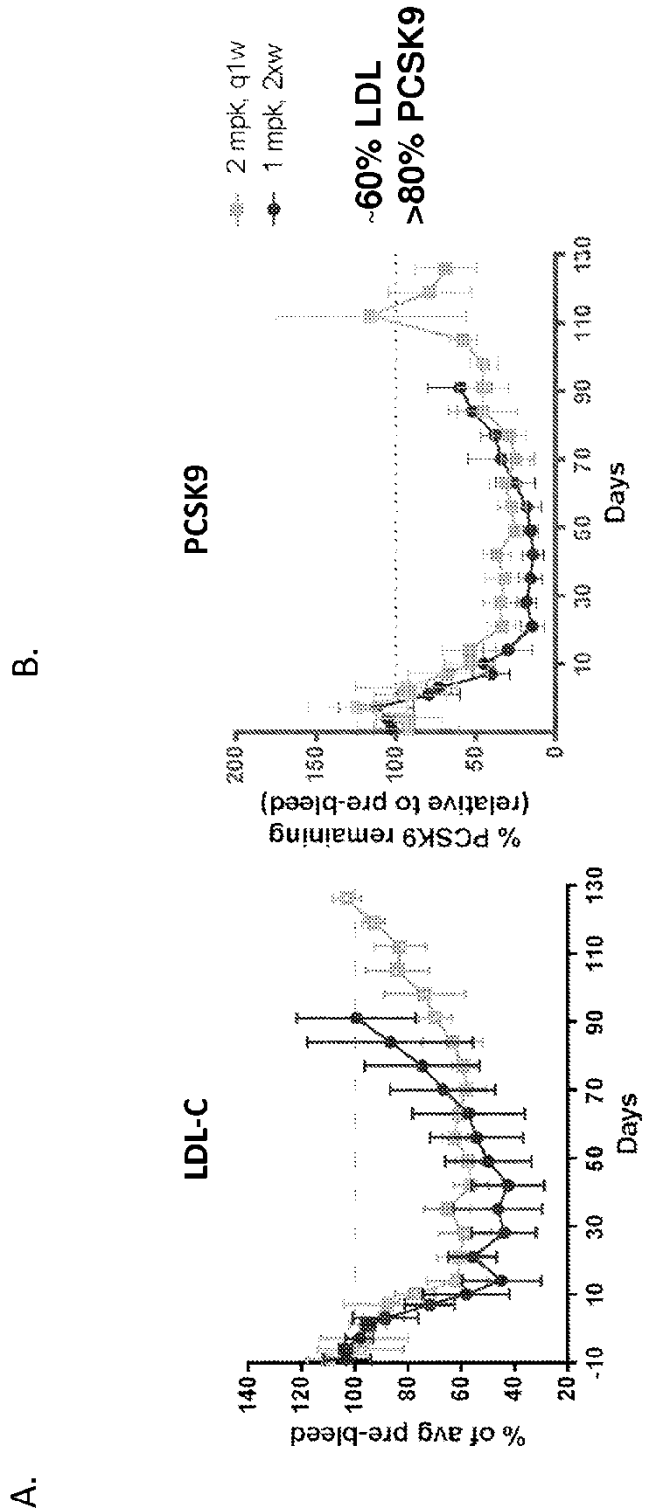

A.
LDL-C
% of avg pre-bleed
Days
B.
PCSK9
% PCSK9 remaining (relative to pre-bleed)
Days
2 mpk, q1w
1 mpk, 2xw
~60% LDL
>80% PCSK9

Figure 16

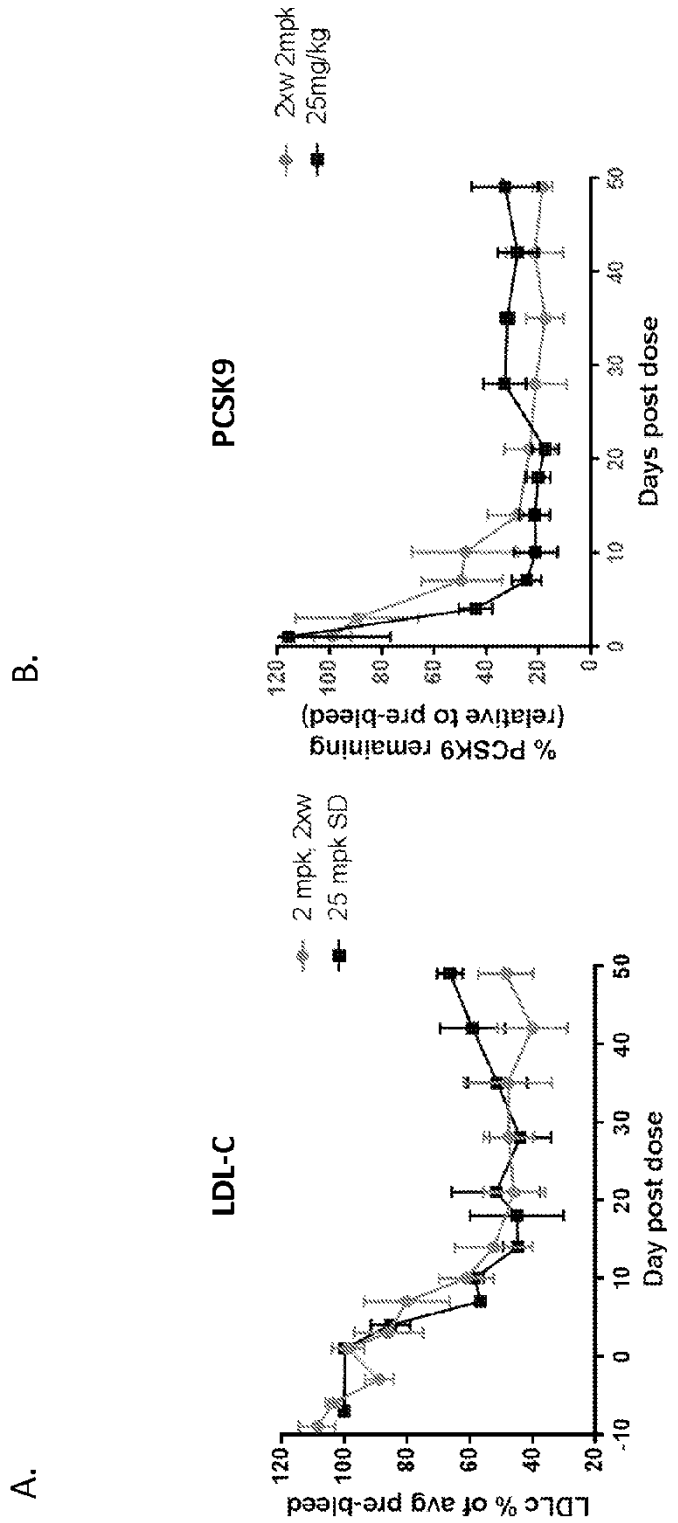

A.
LDL-C
2 mpk, 2xw
25 mpk SD
LDLc % of avg pre-bleed
Day post dose
B.
PCSK9
2xw 2mpk
25mg/kg
% PCSK9 remaining
(relative to pre-bleed)
Days post dose

Figure 17

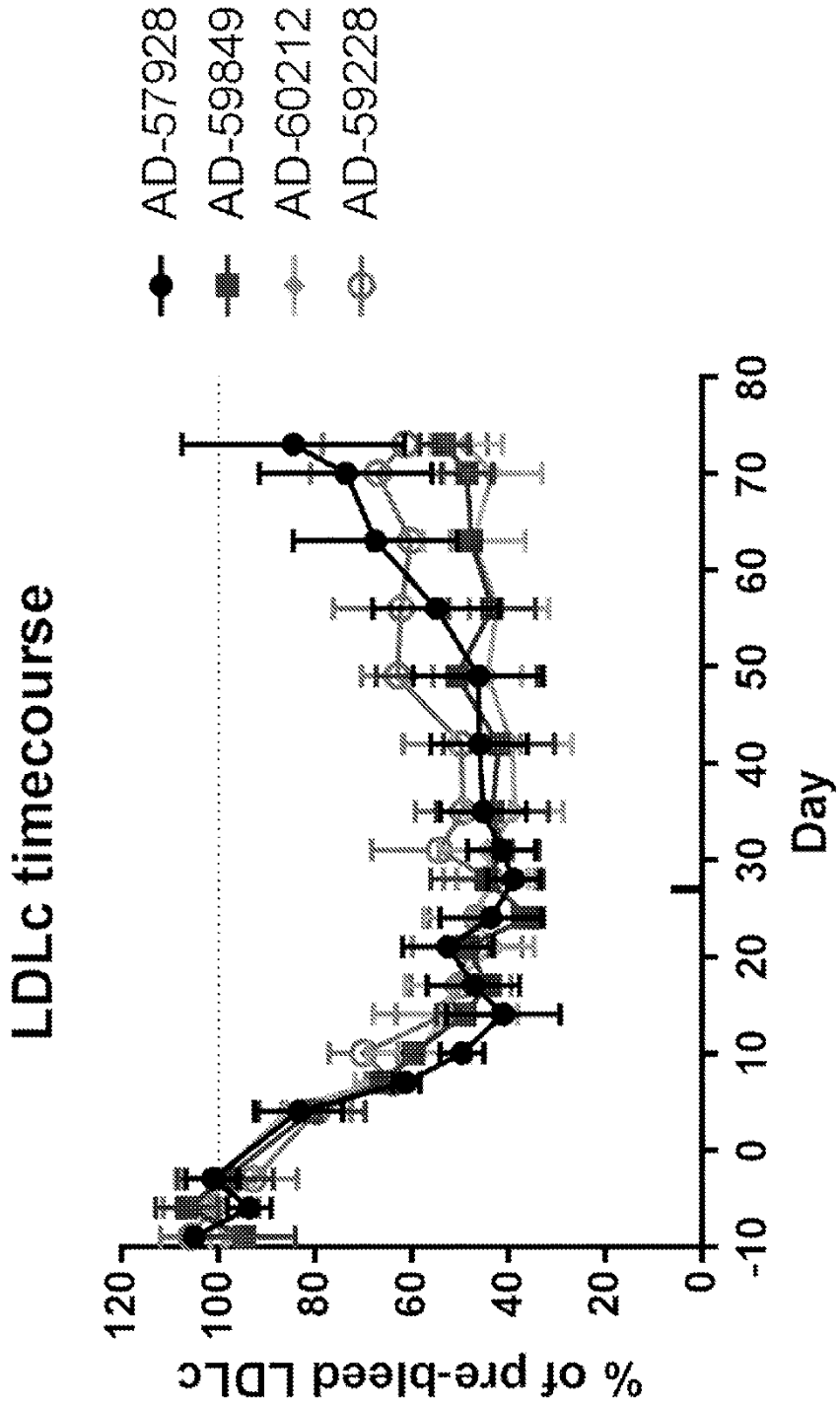

LDLc timecourse
AD-57928
AD-59849
AD-60212
AD-59228
% of pre-bleed LDLc
120
100
80
60
40
20
0
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Day

Figure 18

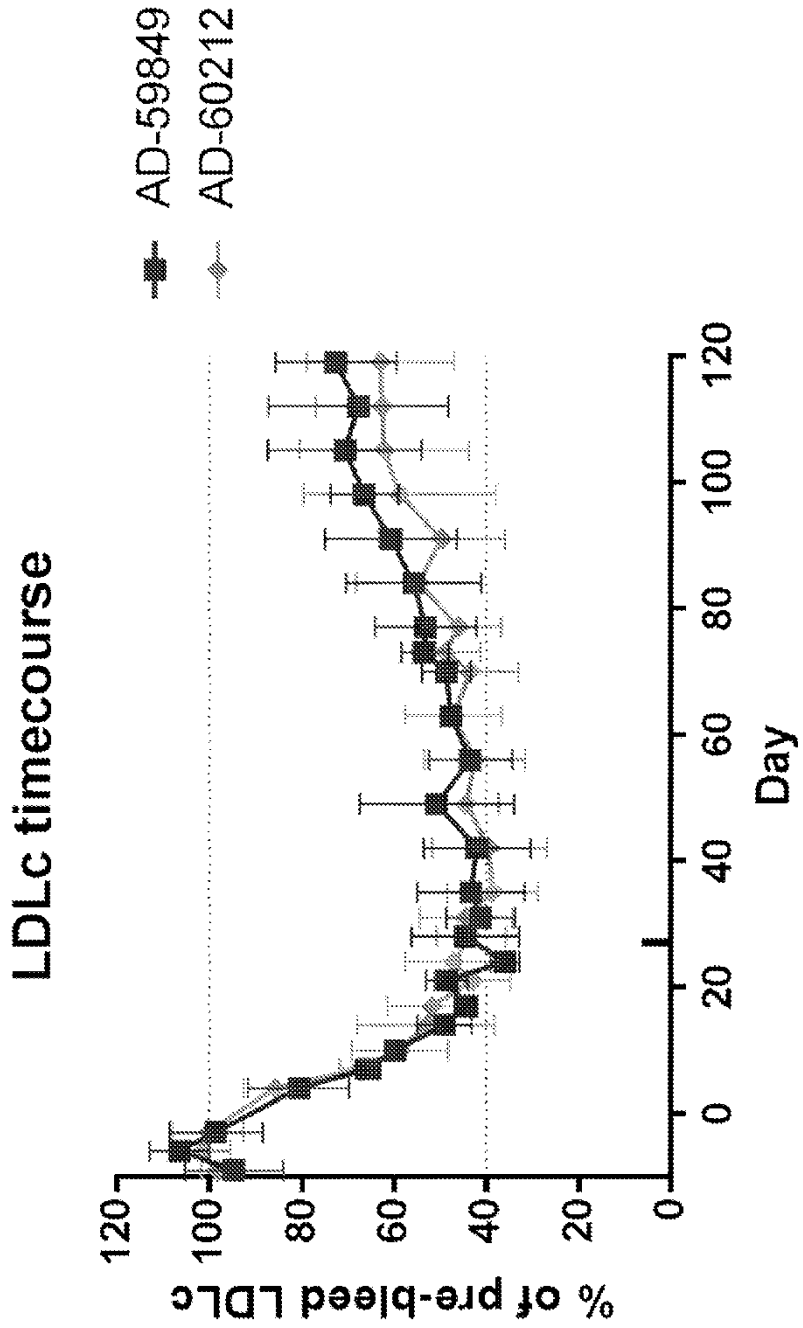

LDLc timecourse
AD-59849
AD-60212
% of pre-bleed LDLc
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
120
Day

Figure 19